

Leiden 1931

Duplicate

Ma 12 '33

Lane Medical Library

**DE BEPALING VAN DE DREMPELWAARDE
VOOR GLUCOSE VOLGENS CHABANIER.**

Leiden

J. F. TOUW.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE BEPALING VAN DE DREMPELWAARDE
VOOR GLUCOSE VOLGENS CHABANIER.

N.V. BOEK- EN STEENDRUKKERIJ EDUARD IJDO. — LEIDEN.

De bepaling van de Drempelwaarde voor Glucose volgens Chabanier.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS DR. J. J. BLANKSMA,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
WIS- EN NATUURKUNDE, VOOR DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP VRIJDAG 27 NOVEMBER
1931, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHAN FREDERIK TOUW

GEBOREN TE LEIDEN.



AAN MIJN OUDERS.
AAN MIJN VROUW.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren, Lectoren en Privaatdocenten der Medische en Philosophische Faculteit van de Leidsche Hoogeschool, te danken voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Bovenal geldt dit U, Hooggeleerde K u e n e n , Hooggeachte Promotor, voor het feit, dat ik bij U als assistent werkzaam mocht zijn en Gij mij in staat hebt gesteld, dit proefschrift te kunnen bewerken. U waart het, die mijne belangstelling hebt wakker geroepen voor de Klinische Chemie en mij de gelegenheid hebt geboden, kennis te maken met dit onderdeel van de medische wetenschap, dat voor altijd mijne warme belangstelling zal hebben

Uw scherpe critiek, die ten leste steeds weer opbouwend is, is voor mij van onschatbare waarde geweest en zal mij steeds een groote steun blijven, bij het bestudeeren van wetenschappelijke vraagstukken.

Het stemt mij dan ook tot dankbaarheid dat ik, na de jaren die ik in het laboratorium heb doorgebracht, thans een aanvang heb mogen maken met mijne klinische opleiding, die ik onder Uwe leiding hoop te mogen voortzetten en waarbij ik ruimschoots de gelegenheid zal hebben getuige te blijven van de wijze, waarop Gij met Uwe patiënten verkeert en welke iederen medicus tot voorbeeld strekt.

Hooggeleerde B a r g e , ook U geldt mijn bijzondere dank voor den tijd, dat ik mij Uw assistent mocht noemen.

Een woord van bijzonderen dank wil ik tot U, Zeergeleerde de Jong richten. De vriendschapsband, die ons bindt, Uw nimmer verflauwende belangstelling voor ons gemeenschappelijk werk, maakten mijn arbeid tot een steeds weerkerende vreugde.

Waar Uwe belangstelling vooral uitgaat naar het gebied der suikerziekte, hebt Gij mij aangezet het vraagstuk van de drempelwaarde voor glucose nader te bestudeeren en waart Gij mij een bij uitstek deskundige gids bij mijn zoeken in dit moeilijke terrein.

Waarde van Niekerk, hoe gaarne gedenk ik de aange-name gesprekken, die wij samen mochten hebben.

Hoe prettig ook is de samenwerking met U, waarde collegae, mede-assistenten, die steeds voor elkaar klaarstaan. Ik hoop van ganscher harte, dat ook in de toekomst deze kameraadschap moge blijven voortbestaan.

Gaarne grijp ik deze gelegenheid aan U, Mejuffrouw de Zwart van Kooten, mijn groote erkentelijkheid te betuigen voor de vele arbeid, die Gij voor ons laboratorium en voor mij in het bijzonder hebt verricht.

Tenslotte mijn dank aan allen, die op eenigerlei wijze mij hun hulp hebben verleend bij het bewerken van dit proefschrift, in het bijzonder aan de beide hoofdverpleegsters van de Geneeskundige Afdeeling, Zuster Bobeldijk en Zuster Buis.

INHOUD.

	Bladz.
Inleiding	1

HOOFDSTUK I.

Historisch overzicht	2
--------------------------------	---

HOOFDSTUK II.

Bespreking der methodiek	18
Eigen bepaling der drempelwaarde	22

HOOFDSTUK III.

Verband tusschen drempelwaarde voor glucose en K/Ca- quotient in het bloedserum	42
--	----

HOOFDSTUK IV.

Factoren welke de drempelwaarde beïnvloeden	60
---	----

HOOFDSTUK V.

Critische besprekingen van de verkregen resultaten . . .	109
Samenvatting en conclusies	117
Literatuur overzicht	119
Stellingen	123

INLEIDING.

Dit proefschrift omvat de resultaten van een klinisch onderzoek naar de drempelwaarde voor glucose. Bij dit onderzoek heb ik ter bepaling van deze waarde gebruik gemaakt van de methode van Chabancier, welke op een geheel ander principe berust dan de tot dusver in de literatuur aangegeven werkwijzen.

Volgens Chabancier bepaalde ik bij een aantal patiënten, meerendeels lijders aan suikerziekte, de drempelwaarde voor glucose.

In aansluiting aan dit onderzoek ging ik, om nader te noemen redenen, nog na, of er een verband bestaat tusschen de drempelwaarde voor glucose en het K/Ca-quotient in het bloedserum.

Ten slotte heb ik getracht bij een viertal diabetespatiënten de verschillende factoren vast te stellen, welke de drempelwaarde kunnen beïnvloeden.

HOOFDSTUK I.

HISTORISCH OVERZICHT.

Hoewel Claude Bernard (1) reeds in 1877 het verband heeft gelegd tusschen het optreden van suiker in de urine en het suikergehalte van het bloed: „la glucosurie n'est que la conséquence de la glykaemie”, zijn de onderzoekingen omtrent de quantitatieve verhoudingen, welke tusschen beiden bestaan, van veel lateren datum.

De belangrijke uitvinding van Bang, waardoor men in staat werd gesteld om in zeer kleine hoeveelheden bloed het suikergehalte te kunnen bepalen, heeft den stoot gegeven tot een uitgebreid onderzoek, zoowel wat betreft het bloedsuikergehalte in het algemeen, als wel wat betreft het verband tusschen bloedsuiker en urine-suiker.

De literatuur, welke ons heden ten dage over de drempelwaarde van glucose ten dienste staat, is zoo uitgebreid, dat het practisch onmogelijk is deze in haar geheel te kunnen bestudeeren.

Bij mijn literatuur-studie heb ik mij dan ook hoofdzakelijk bepaald tot hetgeen de Fransche en Scandinavische literatuur ons biedt. Het zijn voornamelijk de onderzoekingen van den Franschman Chabancier en den Deen Knud Faber geweest, welke onze kennis over de drempelwaarde voor glucose verrijkt hebben.

Daar de door hen gebruikte methoden ter bepaling van de drempelwaarde en hunne opvattingen over dit onderwerp zoo geheel verschillend zijn en in sommige opzichten in lijnrechte tegenspraak met elkaar staan en ik bij mijn onderzoek de werkwijze van Chabanier volgde, lijkt mij een uitvoerige bespreking van beide opvattingen en methoden noodzakelijk. Toch wil ik, voordat ik hiertoe overga, niet nalaten, een, zij het ook onvolledig overzicht te geven van hetgeen door andere onderzoekers over dit onderwerp verricht is.

Ik noem in de eerste plaats de onderzoekingen van Liefmann en Stern (2) bij 9 diabetes-patiënten, bij wie zij de drempelwaarde (zij spreken van „äusere Toleranz") hebben bepaald. Uit hunne proeven bleek hun, dat de drempelwaarde wisselend is en dat de duur van de ziekte van invloed is: „allerdings scheint das Nierenfilter an Dichtheit zu gewinnen". De waarden, welke zij voor den drempel vonden, zijn zeer laag (0.115 %), hetgeen geweten moet worden aan hunne werkwijze. Zij lieten n.l. hunne patiënten 's ochtends, terwijl deze nuchter waren, urineeren en bepaalden onmiddellijk daarna het bloedsuikergehalte (veneus bloed). Bevatte de urine glucose, dan lag de drempel onder de gevonden bloedsuikerwaarde, reduceerde de urine niet, dan lag de drempel er boven. Zij hielden dus geen rekening met de wisselingen van het bloedsuikergehalte gedurende de ochtenduren.

Jacobsen (3) is een van de eersten geweest, die bij normale personen de drempelwaarde heeft bepaald. Hij gaf zijn proefpersonen 's ochtends nuchter 100 gram glucose en bepaalde daarna om het kwartier gedurende 3½ uur het bloedsuikergehalte. Aan het eind van de

proef liet hij de patiënten urineeren en onderzocht de urine op suiker. Bij zijn 14 proefpersonen vond hij in 8 gevallen glucosurie; het bloedsuikergehalte in deze gevallen was gestegen boven 0.170 %. In de 6 overige gevallen was het bloedsuikergehalte gestegen tot 0.160 % en vond hij geen suiker in de urine. Hieruit besloot hij, dat de drempelwaarde bij normale personen ligt tusschen 0.160 % en 0.170 %.

Tot een dergelijk resultaat komen ook H a m m a n en H i r s c h m a n n (4). Zij zagen echter bij 6 normale personen na glucose-belasting (100 gr.) slechts in 2 gevallen glucosurie optreden. In geen van deze 6 gevallen was het bloedsuikergehalte gestegen boven 0.150 %, in die twee gevallen met glucosurie resp. tot 0.124 % en 0.138 %. Deze twee zijn volgens hen gevallen van renale diabetes. Om nu toch bij normale personen glucosurie te veroorzaken, richtten zij hun proeven als volgt in: de proefpersoon kreeg 's ochtends terwijl hij nuchter was, 50 gram glucose per os en dan werd $\frac{1}{2}$ uur daarna subcutaan een injectie met epinephrine (0.66 tot 1 mgr.) gegeven. In alle zeven gevallen steeg het bloedsuikergehalte boven 0.170 % en trad er glucosurie op. Zij komen eveneens tot de slotsom, dat de drempel bij normale personen om en bij 0.170 % ligt. Daar zij bij hunne proeven bloed en urine om het kwartier onderzochten, vonden zij tevens, dat het bloedsuikergehalte, waarbij in de stijgende lijn van de bloedsuikercurve glucosurie optreedt, hooger is dan dat waarbij in de dalende lijn van de bloedsuikercurve de glucosurie verdwijnt. Hierop had F r a n k (5) ook reeds gewezen.

H u m p h r e y s en W i l l i a m s (6) bepaalden bij 65 diabetes-patiënten de drempelwaarde en kwamen

tot de conclusie, dat deze stijgt met toename van den leeftijd en met de progressie van de ziekte. Hoewel hun conclusie overeenkomt met die van andere onderzoekers (Cambridge (7), Allen en Wishart (8)), mag men aan de getallen, welke zij voor den drempel opgeven, geen waarde hechten, daar zij 'sochtends nuchter het bloedsuikergehalte bepaalden en hiermee vergeleken het al of niet aanwezig zijn van glucose in de 24-uurs urineportie.

Goto en Kuno (9) zagen bij 53 normale personen na belasting met 100 gram glucose in 33 gevallen glucosurie optreden: de maximale bloedsuikerwaarden wisselden van 0.128 tot 0.196 %, gemiddeld 0.160 %. In de andere gevallen trad geen glucosurie op en wisselden de maximale bloedsuikerwaarden tusschen 0.114 % tot 0.185 %, gemiddeld 0.142 %. De door hen gevonden waarden voor den drempel zijn dus wat lager.

Sakaguchi (10) vond bij diabetes-patiënten, dat de drempelwaarde wisselt tusschen 0.120 % en 0.200 % en tevens, dat de drempel stijgt al naarmate men ouder wordt.

Uit een onderzoek naar de drempelwaarde dat Nakayama (11) verricht heeft bij 58 diabetici en 52 niet-diabetici is hem gebleken, dat zoowel bij diabetici als bij niet-diabetici de drempel individueel zeer wisselend is. Bij zijn diabetes-patiënten vond hij waarden wisselende van 0.120 % tot 0.200 % en bij de andere groep waarden, welke lagen tusschen 0.080 % en 0.210 %. Deze laatste groep bestond voor een deel uit gezonde personen en patiënten die aandoeningen hadden, welke volgens hem geen invloed op de drempelwaarde zouden hebben, o.a. patiënten met chronische

vergiftigingen (mangaan) en patiënten met schrompelnieren. Daar ik later nog uitvoeriger wil spreken over de veranderingen van de drempelwaarde ten gevolge van nieraandoeningen, wil ik hier slechts de opmerking maken, dat de drempelwaarde, welke hij bij enkele patiënten (niet-diabetici) gevonden heeft, zeker niet als normaal mag worden beschouwd.

Roe en Irish (12) hebben bij 100 diabetespatiënten de drempelwaarden bepaald en vonden waarden, liggend tusschen 0.080 % en 0.310 %.

Petrén vond in 59 gevallen van ernstige diabetespatiënten de drempelwaarde wisselend tusschen 0.130 % tot 0.300 %.

Bij het onderzoek van Mackay (13) wil ik een oogenblik langer stilstaan, omdat deze onder geheel andere omstandigheden de drempelwaarde heeft bepaald. In tegenstelling met de meeste onderzoekers, die door glucose-belasting een hyperglykaemie opwekten, heeft Mackay de hyperglykaemie nagegaan gedurende chloroform- of aether-narcose. Hij bepaalde het bloedsuikergehalte vlak voor de narcose en gedurende de narcose om de 20 minuten. Tevens onderzocht hij voor en na de narcose de urine op glucose. Bij de door hem aldus onderzochte patiënten bevonden zich geen diabetici of patiënten met renale glucosurie. Zijn materiaal bestond uit 44 patiënten; geen van deze patiënten hadden voor de operatie glucosurie. Na de operatie vertoonden 30 patiënten reductie in de urine en van deze 30 patiënten waren er 11, waarbij de bloedsuiker onder 0.180 % bleef en van de 14 patiënten, welke geen glucosurie vertoonden, waren er 12 waarbij de bloedsuiker boven 0.180 % was gestegen. Eén patiënt ver-

toonde een bloedsuikerstijging van 0.146 % tot 0.386 % en kreeg geen glucosurie. Na de operatie werd rectaal 5 % glucose-oplossing toegediend en bleef het bloedsuikergehalte gedurende 4 uur boven 0.200 % en trad er geen glucosurie op. Deze patiënt was echter 85 minuten onder chloroform-narcose geweest, zoodat hier de mogelijkheid van een tijdelijke beschadiging van de nieren niet uitgesloten is. Zijn conclusie luidt: indien er een drempelwaarde voor glucose bestaat, dan is deze zeer wisselend.

Tot slot wil ik noemen de proeven van May (14), gedaan bij 9 Zuid-Afrikaansche kaffers. Naar aanleiding van het onderzoek van Taylor (15), verricht bij gezonde studenten na belasting met resp. 100, 200, 300, 400 en 500 gram glucose met negatief resultaat (slechts in één geval trad een spoor reductie op) heeft May dit onderzoek nagedaan met nog grooter hoeveelheden glucose. Voor zijn onderzoek had hij, zooals ik reeds vermeld heb, kaffers gekozen, omdat deze bijzonder op zoetigheid gesteld zijn. Hij gaf hun op de nuchtere maag 1 K.G. glucose, „they swallowed the sugar in no-time” en vond hij in 5 gevallen hyperglykaemie en glucosurie en in de overige 4 gevallen geen hyperglykaemie, maar wel glucosurie. In 7 gevallen bleef de glucosurie langeren tijd bestaan (wisselend tusschen eenige uren en 18 uur) nadat de bloedsuiker weer normaal was geworden. Jammer genoeg geeft hij de door hem gevonden bloedsuikerwaarden niet op.

In bovenstaande alinea's heb ik een beknopt overzicht gegeven der uitkomsten van verschillende onderzoekers, die zich met het bepalen van de drempelwaarde voor

glucose hebben bezig gehouden. Thans wil ik uitvoeriger de onderzoeken van K n u d F a b e r en zijn medewerkers bespreken.

Onder de drempelwaarde voor glucose verstaat K n u d F a b e r die bloedsuiker-concentratie, welke noodig is, om glucose in de urine te doen verschijnen in een zoodanige hoeveelheid, dat men het met de gebruikelijke reacties kan aantoonen. Volgens K n u d F a b e r kan men nu op de volgende wijzen deze bloedsuiker-concentratie bepalen:

- 1^o. door gedurende verscheidene dagen 's ochtends nuchter het bloedsuikergehalte te bepalen en dit te vergelijken met de gelijktijdig geloosde urine bij een patiënt, dien men verschillende meer of minder koolhydraat bevattende dieeten geeft. De drempel ligt dan tusschen de laagste bloedsuikerwaarde waarbij glucosurie optreedt en de hoogste waarde waarbij geen suiker in de urine gevonden wordt.
- 2^o. Men geeft 's morgens aan een patiënt, die nuchter geen glucosurie vertoont, een zekere hoeveelheid koolhydraten en bepaalt dan het bloedsuikergehalte waarbij glucosurie optreedt en het bloedsuikergehalte waarbij de glucosurie verdwijnt. Men bepaalt op deze wijze de drempel in de stijgende en in de dalende lijn.
- 3^o. Men maakt bij een patiënt 2 bloedsuikercurven na koolhydraat-belasting en wel zoodanig, dat in het eene geval geen en in het andere geval wel glucosurie optreedt. De drempel ligt dan tusschen de maxima van beide curven.

4^o. Men kan den drempel bepalen door bij een patiënt met glucosurie het dieet zoodanig te beperken, dat de glucosurie vermindert en ten slotte verdwijnt. De bloedsuikerwaarde, welke men vindt op het moment dat de glucosurie verdwijnt, is de drempelwaarde.

K n u d F a b e r en N o r g a a r d (16) hebben nu bij 32 diabetes-patiënten volgens laatstgenoemde methode (4^o.) den drempel bepaald, waarbij zij om het uur het suikergehalte van het bloed en de urine nagingen. Uit dit onderzoek is hen gebleken, dat de drempelwaarde varieerde tusschen 0.080 % en 0.190 %. Bij 16 van deze patiënten hebben zij na korteren of langeren tijd weer den drempel bepaald en gevonden, dat deze niet veranderd was. De langste tijd welke tusschen twee bepalingen bij één patiënt was verlopen, was 20 maanden. Er zijn dus groote individueele verschillen, maar bij een en denzelfden patiënt blijft de drempelwaarde constant. Deze is door behandeling niet te beïnvloeden. Hun conclusie is dus in scherpe tegenspraak met hetgeen andere onderzoekers gevonden hebben. De waarden, welke zij met deze methode gevonden hebben, zouden overeen moeten komen met de tweede waarde welke men verkrijgt, indien men methode 2^o. toepast, dat is de drempelwaarde in de dalende lijn. Deze waarden zijn lager dan die, welke men verkrijgt met methode 1^o. en 3^o. Wil men dus een onderzoek instellen naar de drempelwaarde en wil men vergelijkbare waarden krijgen, dan moet men zich dus aan een en dezelfde methode houden.

Het verschillen van de drempelwaarden in de stijgende en in de dalende lijn, is een verschijnsel, dat, zooals

ik reeds gezegd heb, het eerst ontdekt is door Frank en later door zeer vele onderzoekers bevestigd is geworden. Labbé spreekt van „seuil de début” en „seuil terminal”. Het is een regelmatig optredend verschijnsel in alle gevallen waarin na glucosebelasting glucosurie optreedt. Een goede verklaring is er nog niet voor gevonden. Knud Faber (17) zegt er onder meer van: „it is a phenomenon by itself which must be separated from the question of the threshold”.

De fout, welke men bij toepassing van methode 1^o. maakt, is, dat men één bloedsuikerbepaling doet en en hiermee vergelijkt de urine, welke zich gedurende enkele uren daarvoor heeft gevormd en men dus geen rekening houdt met de schommelingen van het bloedsuikergehalte in dien tijd. Dat deze schommelingen in zeer vele gevallen niet onbelangrijk zijn, is duidelijk aangetoond door de onderzoekingen van K. M. Hansen (18). Methode 2^o. heeft verschillende nadeelen. Over een van de bezwaren heb ik reeds gesproken, n.l. de verschillen in de stijgende en de dalende lijn van de curve (vergelijk Hatlehol (19)). Een groot practisch bezwaar is het volgende: wil men zoo nauwkeurig mogelijk nagaan het oogenblik waarop suiker in de urine verschijnt, dan moet men de intervallen tusschen twee urine-loozingen zoo kort mogelijk maken. Hoe zelden gelukt het echter een patiënt gedurende eenige uren om het kwartier te laten urineeren. Een katheter à demeure is in deze gevallen de eenige oplossing.

Past men methode 3^o. toe, dan vervallen deze bezwaren; de patiënt moet slechts aan het begin en aan het eind van de proef urineeren, hetgeen zeer zelden

een bezwaar is. Wel zal men goed doen de bloedsuikerbepalingen zoo snel mogelijk op elkaar te laten volgen. Volgens *K n u d F a b e r* doet men om de 5 minuten bloedsuikerbepalingen, daar men anders de kans loopt de top van de curven niet te bepalen.

Een nadeel van deze methode is echter, dat men minstens twee curven moet maken en het soms niet dadelijk gelukt dié hoeveelheden glucose te geven, waarna in het eene geval wel en in het andere geval geen glucosurie optreedt (*N a k a y a m a*).

Samenvattend: *K n u d F a b e r* en zijn medewerkers beschrijven 4 methoden om de drempelwaarde te bepalen. Bij de eerste drie methoden gaat men uit van patiënten zonder glucosurie; bij methode 4^o. tracht men juist den patiënt suikervrij te maken. De waarden, welke men met deze methoden vindt, zijn niet gelijk en mogen niet onderling met elkaar vergeleken worden. De drempelwaarde is voor elk individu verschillend, maar bij een en denzelfden persoon constant en niet door therapeutische maatregelen te beïnvloeden.

Op een geheel ander principe berust de wijze van bepaling der bloedsuikerdrempel der Fransche onderzoekers. Het zijn vooral *A m b a r d* en *W e i l* (20) geweest, die er den nadruk op hebben gelegd, dat men de stoffen, welke door de nier uitgescheiden worden, in twee groepen kan verdeelen, n.l. stoffen met en zonder drempelwaarde. Stoffen als ureum, jodiden en sulfaten, behooren tot de tweede groep: het kenmerkende dezer stoffen is, dat zoodra deze stoffen in minimale hoeveelheden in het bloed aanwezig zijn, zij dadelijk door de nieren uitgescheiden worden. De voornaamste vertegenwoordigers van de eerste groep zijn de chloriden en de glucose.

Hoewel ik er later nog op terug zal komen, wil ik thans in dit verband reeds zeggen, dat de glucose ook tot de stoffen gerekend kan worden, welke geen drempel hebben. Dit lijkt zeer vreemd, aangezien alle onderzoekers toch nog spreken over de drempelwaarde voor glucose. De reden is dan ook meer van theoretisch dan van practisch belang. Wanneer men bij het urine-onderzoek geen gebruik maakt van de reacties van Fehling, Nylander of Trommer, maar de methode van Benedict en Osterberg (21) toepast, dan vindt men ook in de urine van gezonde individuen glucose. Benedict vindt dit verschijnsel zoo constant, dat hij er den naam „glucuresis” aan gegeven heeft. Allen zegt dan ook: „with this procedure there is no threshold for glucose”.

Neuwirth (22) vond bij 26 normale menschen, die een normaal gemengd dieet hadden, 1.38 gram glucose in de 24-uurs-urine.

Roth (23) komt na een onderzoek bij 60 gezonde personen tot een dergelijk resultaat.

Ook Ambard (24 en 25) neemt thans aan, dat de urine normaliter glucose bevat. Hij heeft de vroeger door hem gegeven definitie voor de drempelwaarde voor suiker, welke in overeenstemming met die van Knud Faber luidde: „le seuil renal est le taux d'une substance dans le sang au-dessous duquel la sécrétion de la substance devient rigoureusement nulle et au-dessus elle commence”, geheel gewijzigd. Thans luidt de door Ambard gegeven definitie voor de drempelwaarde dan ook als volgt: „pour la substance comme l'urée le débit augmente toujours régulièrement avec le taux de l'urée sanguine: ce sont les substances

sans seuil. Pour les autres¹⁾ le débit tout d'abord extrêmement faible ne fait pour ainsi dire un bond que lorsque le sang renferme une quantité déterminée de ces substances: ce sont les substances avec seuil".

Hoewel bovengenoemde onderzoekers het er dus allen over eens zijn, dat de urine normaliter glucose bevat, spreekt Joslin (26) zich zeer duidelijk uit in tegengestelden zin: „..... and normally not a trace of absorbed and circulating sugar is lost". Theoretisch bestaat er dus in dit opzicht over de drempelwaarde voor glucose geen eenheid, practisch scharen alle onderzoekers zich echter aan dezelfde zijde en verwaarloozen voor het bepalen van de drempelwaarde bovengenoemde normaliter voorkomende glucosurie.

Ik meende goed te doen deze quaestie eerst te bespreken voordat ik overga tot een nadere uiteenzetting van het beginsel, waarop Chabanier (27) en zijn medewerkers hunne wijze van onderzoek gebaseerd hebben.

Hoewel ook Chabanier aanneemt, dat er altijd bij volkomen gezonde menschen dus sporen glucose in de urine aanwezig zijn, laat hij voor het al of niet aanwezig zijn van glucosurie de reacties van Fehling of Nylander beslissen. Nadat Ambard gewezen had op het verband, dat er bestaat tusschen het ureumgehalte van het bloed en de ureum-uitscheiding met de urine en dit uitdrukte in de bekende „constante uréo-sécrétoire", hebben Chabanier en Ibarra-Loring gevonden, dat een dergelijke constante verhouding ook bestaat voor de uitscheiding van de jodiden

¹⁾ o a. dus voor suiker (Noot v. d. Schr.).

en sulfaten. Zij vonden verder dat, wanneer men de concentratie van bovengenoemde stoffen in isotonisch gelijke concentratie ten opzichte van de door A m b a r d in zijn formule aangenomen concentratie voor ureum n.l. 25 ^0_{00} uitdrukt, bij eenzelfde individu de „constante-jodo-sécrétoire” zoowel gelijk is aan de „constante-sulfato-sécrétoire” als aan de „constante-uréo-sécrétoire”. Deze regel zou dus gelden voor stoffen, welke geen drempel hebben. Maar ten opzichte van stoffen, waarvoor wèl een drempelwaarde bestaat, is deze verhouding gecompliceerder. Bij de eersten toch is het de totale waarde van de concentratie van die stof, zooals men die in het plasma vindt, welke de uitscheiding regelt. Voor de tweede groep van stoffen is dit niet het geval, maar wordt de uitscheiding beheerscht door het verschil tusschen de concentratie van die stof in het plasma en hunne drempelwaarden, of, zooals C h a b a n i e r het uitdrukt door „l'excès sur le seuil”.

In formule uitgedrukt krijgt men dan voor een bepaalde stof, waarvoor een zekere drempelwaarde bestaat, het volgende:

$$\frac{\text{gehalte in het plasma—drempelwaarde}}{\sqrt{\text{debiet in de urine}}} \quad (\text{vergelijking 1})$$

Zooals ik boven reeds gezegd heb, is de „constante uréo-sécrétoire” gelijk aan de „constante sulfato-sécrétoire” enz. C h a b a n i e r meent nu aangetoond te hebben, dat er ook een dergelijke „constante” voor glucose bestaat en wel op de volgende wijze. Was zijn hypothese, dat een dergelijke constante bestaat, goed, dan moest volgens hem de volgende vergelijking juist

zijn: constante uréo-sécrétoire = constante glyco-sécrétoire of anders geschreven:

$$\text{constante uréo-sécrétoire} = \frac{\text{glykaemie-drempelwaarde}}{\sqrt{\text{débit-glucosurique à } 75 \text{ } ^0\text{/}_{00}}} \\ \text{(vergelijking 2)}$$

„Débit-glucosurique à 75 $^0\text{/}_{00}$ ” is de hoeveelheid glucose, welke in 24 uur uitgescheiden wordt, omgerekend op een concentratie, welke isotonisch is met een ureum-concentratie van 25 $^0\text{/}_{00}$, de door A m b a r d in zijn formule aangenomen concentratie. Hij redeneerde nu verder als volgt: is vergelijking 1. juist, dan moet de suikeruitscheiding maximaal zijn, wanneer de drempelwaarde gelijk 0 is geworden. Is de drempel gelijk 0 geworden, dan wordt de vergelijking:

$$\text{constante-uréo-sécrétoire} = \frac{\text{glykaemie}}{\sqrt{\text{débit gluc.}}} \\ \text{of débit glucosurique} = \left(\frac{\text{glykaemie}}{\text{constante uréo-sécrétoire}} \right)^2 \\ \text{(vergelijking 3)}$$

Dit nu heeft C h a b a n i e r experimenteel kunnen bevestigen bij honden, waarbij hij door middel van phloridzine de drempelwaarde gelijk 0 heeft gemaakt. Bij deze dieren bepaalde hij bloedsuikergehalte, constante uréo-sécrétoire en tevens het débit-glucosurique. Uit het bloedsuikergehalte en de constante uréo-sécrétoire kon hij volgens vergelijking 3 berekenen het theoretisch maximale debiet voor glucose en dit vergelijken met het werkelijk gevonden debiet omgerekend op 75 $^0\text{/}_{00}$.

Uit zijn proeven is hem nu gebleken, dat zijn hypothese juist was, want de waarden van de in zijn proeven gevonden debieten kwamen overeen met die, welke hij berekend had. Ziehier het resultaat van een van zijn proeven. Een hond werd subcutaan ingespoten met 2 gram phloridzine en 11½ uur daarna werden de „constante uréo-sécrétoire”, het bloedsuikergehalte en het „débit-glucosurique” bepaald. De verkregen uitkomsten luiden:

constante uréo-sécrétoire	= 0.050
glykaemie	= 0.102 %
débit gluc. omgerekend op 75 0/00 =	417.3
débit max. théorique	= 420.2
seuil déduit ¹⁾	= 0

De drempelwaarde voor glucose is nu als volgt te berekenen uit vergelijking 2., n.l.:

$$\text{glykaemie} - \text{constante uréo-sécrétoire} \times \sqrt{\text{débit-gluc à } 75 \text{ } ^0/_{00}}$$

Het débit-glucosurique à 75 0/00 berekent men aldus: stel, dat de concentratie van glucose = C is en D de hoeveelheid glucose uitgerekend per 24 uur, dan is het débit-glucosurique à 75 0/00 = $\frac{D \sqrt{C}}{\sqrt{75}}$.

Chabaniër heeft nu bij een groot aantal patiënten volgens boven beschreven methode de drempelwaarde bepaald en gevonden, dat deze zeer wisselend is, niet alleen individueel, maar ook bij een en denzelfden per-

¹⁾ Hiermede wordt bedoeld de door phloridzine op 0 gebrachte drempelwaarde. (Noot v. d. Schr.).

soon. Hij zegt o.a.: „chez tous les sujets le seuil varie dans le même sens que la glykaemie”.

Op zijn andere onderzoekingen en opvattingen over den invloed van verschillende dieeten en van insuline op de drempelwaarde, wil ik hier thans niet verder ingaan. Het kwam mij beter voor deze nader te bespreken in een van de volgende hoofdstukken, tegelijk met de resultaten van mijn eigen onderzoek.

HOOFDSTUK II.

In dit hoofdstuk wil ik mededeelen welke resultaten ik verkregen heb, door bij een aantal patiënten, in hoofdzaak diabetici, de drempelwaarde voor glucose te bepalen. Bij mijn onderzoek heb ik gebruik gemaakt van de in het vorige hoofdstuk uiteengezette methode van Chabancier. Hiervoor moest ik dus bij elken patiënt bepalen bloedsuikergehalte, „constante uréo-sécrétoire” en „débit glucosurique”. Volgens Chabancier moet men het suikergehalte van het plasma bepalen en niet van het totaal-bloed, omdat het volgens hem, physiologisch gedacht, waarschijnlijk is, dat alleen het suikergehalte van het plasma van invloed op de glucose-uitscheiding is. Op deze theoretische quaestie wil ik niet ingaan, wèl echter een ander bezwaar tegen de suikerbepaling van het totaal-bloed noemen. Reeds langen tijd heerscht er strijd over het al of niet aanwezig zijn van glucose in de bloedlichaampjes. Een aantal onderzoekers, waaronder Lyttkens en Sandgren, meenen dat de bloedlichaampjes geen glucose bevatten. Michaelis, Rona en anderen beweren echter het tegengestelde en wel „dasz auch die roten Blutkörperchen Zucker enthalten können, zuweilen prozentisch auf ihr Volumen berechnet etwa soviel wie das Plasma”. (Volledig literatuuroverzicht bij Morawitz, Handb. der Biochemie, Band IV, 1925). M o r a-

w i t z zelf meent, dat de mensch „zuckerreiche Erythrocyten” heeft.

Ook wil ik in dit verband nog een onderzoek noemen van Cristol, Puech en Monnier (28). Deze onderzoekers meenen, dat in die gevallen, waarbij een hoog bloedsuikergehalte gevonden wordt, het teveel aan glucose voornamelijk in het plasma aanwezig is.

Het is dus mogelijk, dat inderdaad het suikergehalte te laag wordt gevonden indien men totaal-bloed neemt en speciaal indien er een hyperglycaemie bestaat. Doch bijna alle diabetes-onderzoekers, ook Knud Faber en zijn medewerkers, gebruiken voor hunne bepalingen totaal-bloed.

Het blijft echter een feit, dat dus de door mij volgens de methode van Chabanier gevonden drempelwaarden te laag zijn, indien inderdaad Cristol e. a. gelijk hebben en het vermoeden van Chabanier, dat alleen het suikergehalte van het plasma de uitscheiding door de nieren bepaalt, juist is. Zooals zal blijken, is deze mogelijke fout voor mijn verder onderzoek van ondergeschikt belang.

Thans wil ik de practische zijde van dit vraagstuk onder oogen zien. Wil men n.l. het suikergehalte van het plasma bepalen, dan vervallen de voordeelen van elke micro-methode, want men heeft voor deze bepaling 0.1 of 0.2 cM³. plasma noodig en moet dus uitgaan van minstens driemaal zoo veel bloed. Veneus bloed is voor deze bepaling echter onbruikbaar, daar de onderzoekingen van Depisch en Hasenöhrle (29) en Aschner (30) ons gewezen hebben op het belangrijke verschil dat er bestaat tusschen capillair en veneus bloedsuikergehalte. Zij hebben n.l. gevonden, dat het

suikergehalte van het veneuse bloed onder verschillende omstandigheden lager is dan dat van capillair bloed; en tevens, dat deze verschillen niet constant zijn.

Men moet dus uitgaan van capillair bloed, hetzij uit den vinger, hetzij uit de oorlel verkregen. Een ieder is bekend hoe diep men soms moet prikken om, zonder veel stuwen 0.2 cM³. bloed uit den vingertop op te kunnen zuigen. Heeft men nu voor elke suikerbepaling 0.5 cM³. bloed (voor duplo-bepalingen dus 1 cM³.) noodig, dan moet men zéér diep prikken, een wond maken, en het behoeft dus geen nader betoog, dat dit voor dagelijks terugkomende bepalingen practisch niet uitvoerbaar is. Ik heb dan ook bij mijn onderzoek het suikergehalte van het bloed als zoodanig bepaald en wel volgens de methode van Hagedorn en Jensen (31).

Het ureumgehalte van bloed en urine heb ik bepaald volgens de methode van van Slyke en Cullen (32), welke methode berust op het feit, dat de zaden van sojaboonen een ferment bevatten, hetwelk in staat is uit het ureum de ammoniak vrij te maken. Over de technische bijzonderheden van deze bepaling wil ik zwijgen en verwijs ik naar de boeken over laboratorium-onderzoek. Een voordeel van deze methode is, dat men de zuivere ureumwaarde verkrijgt (dit in tegenstelling met de broomloog-methode), een nadeel echter, dat zij meer tijd eischt.

Om het ammoniak-gehalte van de urine te bepalen heb ik gebruik gemaakt van de formol-titratie, volgens Ronchèse en Malfatti. Formol splitst de ammoniak-zouten, en de ontledingsproducten welke ontstaan zijn, hexamethyleen-tetramine en het bijbe-

hoorende zuur van de ammoniak-zouten. Door de hoeveelheid zuur, welke aldus ontstaat, titrimetrisch te bepalen, kan men hieruit de hoeveelheid ammoniak berekenen. Een fout die men hierbij maakt is, dat men bij het titreeren de aminozuren mede bepaalt en de gevonden ammoniak-waarden dus te hoog zijn. Deze fout is echter gering.

Het kwalitatieve onderzoek van de urine op suiker heb ik gedaan met behulp van de reacties van Fehling en Nijlander: het quantitatieve onderzoek volgens de methode van Schoorl (33). Deze methode berust op het volgende principe: reductie van een alkalische kopersulfaat-oplossing, waarna de hoeveelheid in oplossing gebleven kopersulfaat jodometrisch bepaald wordt. Uit het aantal verbruikte cm^3 . 0.1 N. thiosulfaat kan men, met behulp van een tabel, de hoeveelheid glucose per Liter berekenen.

Wilde ik nu de drempelwaarde bij een patiënt bepalen, dan liet ik dien patiënt 's ochtends nuchter blijven. De duur van de proef trachtte ik zoo kort mogelijk te maken om belangrijke schommelingen van het bloedsuikergehalte uit te schakelen. Volgens Chabanier kan men bij nuchtere personen de proef een uur laten duren, omdat volgens hem het bloedsuikergehalte in nuchteren toestand weinig verandert. De duur van de door mij gedane proeven wisselt van 15 minuten tot 1 uur. Vrouwelijke patiënten liet ik katheteriseeren en zoo kon ik meestal na 15 of 30 minuten voldoende urine verkrijgen om mijn bepalingen te kunnen uitvoeren. Bij de door mij onderzochte mannelijke patiënten, die ik niet liet katheteriseeren, was dit dikwijls moeilijker en duurde de proef

langer, echter nooit langer dan 1 uur. Duurde de proef 1 uur, dan deed ik meestal meerdere bloedsuikerbepalingen en heb ik in die gevallen gevonden, dat de schommelingen van het bloedsuikergehalte niet bijzonder groot waren; in verscheidene gevallen bleef het bloedsuikergehalte constant. Voor het berekenen van de drempelwaarde nam ik het gemiddelde van de gevonden suikerwaarden.

Zoals ik reeds gezegd heb moest de patiënt 's ochtends nuchter blijven en op een bepaald uur de blaas ontledigen (eventueel katheteriseeren). Wanneer de proef b.v. een half uur zou duren, dan bepaalde ik een kwartier hierna (dat is dus een kwartier na het ontledigen van de blaas) bloedsuikergehalte en ureumgehalte van het bloed, waarna de patiënt een kwartier later de blaas weer moest ontledigen (eventueel katheteriseeren). In de aldus verkregen urineportie bepaalde ik ureumgehalte en hoeveelheid glucose. Uit de op deze wijze verkregen getallen kon ik de drempelwaarde berekenen.

Na deze korte uiteenzetting van de door mij toegepaste techniek wil ik thans overgaan tot de bespreking van het resultaat van mijn onderzoekingen, gedaan bij 25 diabetes-patiënten.

Van elken patiënt zal ik, zeer in het kort, eenige klinische gegevens mededeelen, benevens het bloedsuikergehalte en de gevonden drempelwaarde. Later wil ik, ten einde een beter overzicht te geven, de door mij gevonden waarden in een tabel vereenigen.

Geval No. 1. Mej. Ar., No. 69, '30/'31. Fabrieksarbeidster. 55 jaar; gewicht 75 K.G.; lengte 1 M. 55. Op 29-8-'30 komt patiënte op de polikliniek. Sinds 3 maanden moet zij veel

drinken, geen polyurie. De laatste drie weken ook klachten over pruritus vulvae. Verder geen subjectieve symptomen van diabetes. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 160/95. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 4-9-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.280 %; ureumgehalte bloed: 285 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.247 %; constante v. A m b a r d: 0.106.

Geval No. 2. Mej. v. B., No. 276, '29/'30. Huisvrouw. 51 jaar; gewicht 93.3 K.G.; lengte 1 M. 51. Patiënte wordt op 5 Mei 1930 in de kliniek opgenomen. Sinds een half jaar klachten over pruritus vulvae, polydipsie, polyurie en vermagering. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 140/85. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 8-5-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.322 %; ureumgehalte bloed: 280 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.230 %; constante v. A m b a r d: 0.07.

Geval No. 3. Mej. Bl.—R., No. 68, '30/'31. Huisvrouw. 64 jaar; gewicht 66 K.G.; lengte 1 M. 57. Patiënte komt 26-8-'30 op de polikliniek wegens vage klachten over pijnen door het geheele lichaam. Zij vertelt, dat zij sinds 3 jaar suikerziekte heeft. Behalve over genoemde pijnen klaagt zij over dorst; geen polyurie. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 155/90. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 28-8-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.365 %; ureumgehalte bloed: 270 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.267 %; constante v. A m b a r d: 0.079.

Geval No. 4. Mej. v. B., No. 113, '30/'31. Huisvrouw. 69 jaar; gewicht 55 K.G.; lengte 1 M. 57. In Maart 1930 is patiënte op de polikliniek gekomen omdat zij sinds een half jaar de volgende klachten heeft: moeheid, vermagering,

polydipsie, polyurie en pruritus vulvae. Zij heeft een duidelijke „xanthochromie palmaire” In haar familie komt geen diabetes voor. Na eenige maanden poliklinisch te zijn behandeld en haar klachten niet verminderden, werd tot opname besloten.

Op 17-10-'30 wordt patiënte in de kliniek opgenomen. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 192/90. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 22-10-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.297 %; ureumgehalte bloed: 410 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.224 %; constante v. A m b a r d: 0.11.

De proef duurde in dit geval 1 uur; ik deed drie bloedsuikerbepalingen. De gevonden waarden zijn:

9 u. 15: 0.297 %.

9 u. 30: 0.297 %.

9 u. 45: 0.296 %.

Geval No. 5. Mej. B. de V., No. 117, '30/'31. Huisvrouw. 58 jaar; gewicht 39 K.G., lengte 1 M. 58. Patiënte wordt op 17-10-'30 in de kliniek opgenomen omdat zij sinds 1 jaar klachten heeft over moeheid, dorst, polyurie en vermagering. De laatste drie maanden zijn deze klachten erger geworden. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk 135/80. Urine: reductie positief; eiwit negatief.

Op 22-10-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.166 %; ureumgehalte bloed: 335 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.122 %; constante v. A m b a r d: 0.112.

Geval No. 6. P. Br., No. 173, '30/31. Beroep: tuinder. 17 jaar; gewicht 54 K.G.; lengte 1 M. 70. Patiënt heeft sinds 3 weken klachten over moeheid, dorst, polyurie en vermagering. De huisdokter vond suiker in de urine en stuurde patiënt met een brief voor opname naar de kliniek.

Op 27-11-'30 wordt patiënt opgenomen. Hij vertelt, dat

zijn vader aan suikerziekte gestorven is. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 130/70. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 1-12-'30 onderzoek naar drempelwaarde.

Bloedsuikergehalte: 0.114 %; ureumgehalte bloed: 260 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.100 %; constante v. A m b a r d: 0.06.

Geval No. 7. Mej. Der., No. 277, '29/'30. Geen beroep. 81 jaar; gewicht 44.5 K.G.; lengte 1 M. 51. Patiënte wordt 6-5-'30 opgenomen in de kliniek omdat zij sinds 1½ jaar klachten heeft over duizeligheid, dorst, polyurie, vermagering en pruritus vulvae. In de familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 180/90. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 9-5-'30 onderzoek naar drempelwaarde.

Bloedsuikergehalte: 0.416 %; ureumgehalte bloed: 510 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.286 %; constante v. A m b a r d: 0.107.

Geval No. 8. Mej. E., No. 341, '29/'30. Huisvrouw. 65 jaar; gewicht 52.3 K.G.; lengte 1 M. 56. Patiënte wordt 6-6-'30 in de kliniek opgenomen om haar dieet te laten regelen. Zij is reeds 16 jaar lijdende aan diabetes. Haar klachten zijn dorst, polyurie, vermagering, vermoeidheid en veel zweeten. Of er in haar familie diabetes voorkomt kan zij niet met zekerheid zeggen. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 150/70. Urine: reductie positief, eiwit spoor.

Op 7-6-'30 onderzoek naar drempelwaarde.

Bloedsuikergehalte: 0.319 %; ureumgehalte bloed: 490 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.221 %; constante v. A m b a r d: 0.099.

Geval No. 9. Mej. F., No. 20, '30/'31. Geen beroep. 57 jaar; gewicht 54 K.G.; lengte 1 M. 48. Patiënte is al 12 jaar lijdende aan diabetes. Zij wordt 30-7-'30 in de kliniek opgenomen omdat zij rheumatische pijnen heeft. Haar diabetes-

klachten zijn gering. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 140/80. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 1-8-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.177 %; ureumgehalte bloed: 400 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.171 %; constante v. A m b a r d: 0.115.

Geval No. 10. H., No. 2440, '29/'30. Herbergier. 46 jaar; gewicht 80 K.G.; lengte 1 M. 65. Patiënt komt 21-4-'30 op de polikliniek. Hij heeft 6 jaar suikerziekte en is daarvoor door zijn huisdokter behandeld. Den laatsten tijd namen zijn klachten over jeuk, dorst, polyurie toe en is hij ook vermagerd. In zijn familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: borst en buik geen afwijkingen; linker heup is pijnlijk; bij onderzoek blijkt bewegings-beperking te bestaan in alle richtingen; röntgenfoto: arthritis deformans en sub-luxatie. Bloeddruk: 140/90. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 25-4-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.350 %; ureumgehalte bloed: 290 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.240 %; constante v. A m b a r d: 0.076.

Geval No. 11. Mej. den H., No. 3517, '29/'30. Huishoudster. 59 jaar; gewicht 54 K.G.; lengte 1 M. 50. Patiënte komt 14-5-'30 op de polikliniek. Sinds Augustus 1929 heeft zij klachten over dorst, polyurie, pruritus vulvae en vermagering. Zij kan niet zeggen of er in haar familie suikerziekte voorkomt. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 155/75. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 19-5-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.317 %; ureumgehalte bloed: 370 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.237 %; constante v. A m b a r d: 0.08.

Geval No. 12. Mej. H., No. 366, '29/'30. Geen beroep. 17 jaar; gewicht 58 K.G.; lengte 1 M. 74. Patiënte is 28-6-'30

opgenomen omdat zij sinds 2 jaar klaagt over dorst, polyurie en vermagering. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 112/80. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 1-7-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.290 %; ureumgehalte bloed: 460 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.214 %; constante v. A m b a r d: 0.09.

Geval No. 13. Mej. I., No. 3523, '29/'30. Huisvrouw. 48 jaar; gewicht 73 K.G.; lengte 1 M. 55. Patiënte komt 16-5-'30 op de polikliniek wegens klachten over dorst, polyurie, pruritus vulvae. Deze klachten bestaan ongeveer 1 maand. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 135/90. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 21-5-'30 onderzoek naar drempelwaarde.

Bloedsuikergehalte: 0.302 %; ureumgehalte bloed: 220 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.238 %; constante v. A m b a r d: 0.06.

Geval No. 14. Mej. K., No. 68, '30/'31. Huisvrouw. 58 jaar; gewicht 65 K.G.; lengte 1 M. 51. Op 28-8-'30 komt patiënte op de polikliniek. Zij heeft 8 jaar diabetes. Haar huisdokter gaf haar dieet, maar haar klachten over moeheid, dorst en polyurie bleven bestaan. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 180/120. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 3-9-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.474 %; ureumgehalte bloed: 300 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.359 %; constante v. A m b a r d: 0.078.

Geval No. 15. Mej. L., No. 326, '29/'30. Huisvrouw. 68 jaar; gewicht 62.7 K.G.; lengte 1 M. 65. Patiënte werd op 27-5-'30 in de kliniek opgenomen wegens klachten over moeheid, dorst, polyurie en vermagering. Deze klachten zouden meer dan een jaar bestaan. In haar familie komt

geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 160/80. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 30-5-'30 onderzoek naar drempelwaarde.

Bloedsuikergehalte: 0.186 %; ureumgehalte bloed: 280 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.173 %; constante v. A m b a r d: 0.063.

Geval No. 16. L., No. 225, '30/'31. Zonder beroep. 68 jaar; gewicht 74 K.G.; lengte 1 M. 60. Patiënt wordt 7-1-'31 in de kliniek opgenomen wegens klachten over kortademigheid. Hij vertelt, dat hij sinds 5 jaar diabetes-lijder is, maar dat hij nooit klachten heeft gehad. Toevallig werd er suiker in de urine gevonden. In de familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: hart is vergroot naar links. Aan de aorta-kleppen is een systolisch geruisch te hooren. 2de Aorta-toon is klappend. Verder geen afwijkingen. Bloeddruk: 200/120. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 8-1-'31 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.225 %; ureumgehalte bloed: 320 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.194 %; constante v. A m b a r d: 0.12.

Geval No. 17. M., No. 100, '30/'31. Broodbakker. 68 jaar; gewicht 71 K.G.; lengte 1 M. 77. Patiënt werd 30-9-'31 in de kliniek opgenomen. Hij heeft gedurende de laatste drie jaar klachten over dorst en polyurie. In het voorjaar van 1930 zijn deze klachten verergerd, werd hij gauw moe en vermagerde. In December 1929 heeft patiënt een apoplexie gehad. In de familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: behalve linkszijdige facialis-parese geen afwijkingen. Bloeddruk: 190/90. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 4-10-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.215 %; ureumgehalte bloed: 300 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.177 %; constante v. A m b a r d: 0.075.

Geval No. 18. de M., No. 130, '30/'31. Broodbakker. 24 jaar; gewicht 69.7 K.G.; lengte 1 M. 75. Patiënt wordt 21 October 1930 in de kliniek opgenomen wegens de volgende klachten: polydipsie, polyurie, polyphagie en sterke vermagering. In den laatsten tijd is hij gauw vermoeid. Aan zijn beide handen en onderarmen vertoont hij het zoogenaamde bakkerseczeem. Dit zou al 5 jaar bestaan. In de familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 135/80. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 24-10-'30 onderzoek naar drempelwaarde.

Bloedsuikergehalte: 0.232 %; ureumgehalte bloed: 460 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.210 %; constante v. A m b a r d: 0.14.

Geval No. 19. Mej. N., No. 5, '30/'31. Huisvrouw. 60 jaar; gewicht 51.8 K.G.; lengte 1 M. 62. Patiënte wordt 5-7-'30 in de kliniek opgenomen. Zij is sinds 5 jaar lijdende aan diabetes en heeft klachten over moeheid, dorst en vermagering. Niettegenstaande het dieet, dat zij heeft gekregen, blijven deze klachten bestaan. Haar vader en twee zusters van haar zijn eveneens diabetes-patiënten. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 130/70. Urine: reductie positief, eiwit spoor.

Op 8-7-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.131 %; ureumgehalte bloed: 290 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.128 %; constante v. A m b a r d: 0.07.

Geval No. 20. S., No. 101, '30/'31. Geen beroep. 16 jaar; gewicht 44 K.G.; lengte 1 M. 55. Patiënt wordt 30-9-'30 in de kliniek opgenomen. Ruim een jaar geleden was hij gaan klagen over dorst, polyurie en vermagering; ook was hij gauw moe en gevoelde zich lusteloos. Hij is toen in 1929 van October tot November opgenomen geweest. Zijn dieet is geregeld en toen hij naar huis ging was hij suikervrij en gevoelde zich zeer goed. Alles is goed gegaan tot Juni 1930. Hij kreeg weer klachten en de urine bevatte veel suiker.

Na eenigen tijd poliklinisch te zijn behandeld werd tot opname besloten (30-9-'30). In zijn familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 105/80. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 6-10-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.261 %; ureumgehalte bloed: 230 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.201 %; constante v. A m b a r d: 0.06.

Geval No. 21. v. d. T., No. 270, '29/'30. Kappersbediende. 20 jaar; gewicht 49 K.G.; lengte 1 M. 77. Patiënt werd 8-4-'30 in de kliniek opgenomen wegens de volgende klachten: hij is al 4 jaar zeer nerveus, zóó erg, dat hij zijn werk ervoor heeft moeten opgeven. Verder klaagt hij over hartkloppingen. De laatste maanden is hij sterk vermagerd, moet veel drinken en veel urineeren, ook eet hij den laatsten tijd meer dan anders. Hij zweet veel en is zeer emotioneel. In zijn familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: zeer magere, asthenisch gebouwde jongen; duidelijke exophthalmus. De symptomen van Gräfe en Moebius zijn negatief. Bij onderzoek van den hals blijkt een matig struma te bestaan, hetgeen bij palpatie een vaste consistentie heeft. Er zijn duidelijke vaatgeruischen te hooren. Trachea is niet verdrongen. Borst: geen afwijkingen in de longen. Hart: ictus is diffuus, versterkt en heffend, ligt in de 5de intercostaalruimte, één vinger-breedte buiten de medio-claviculair-lijn. Percussie: dilatatio-cordis sinistri et dextri. Auscultatie: harttonen bonzend, over alle ostia een systolisch geruisch; 2de aorta-toon klappend. Bloeddruk: 155/60. Buik: geen afwijkingen. Urine: reductie positief, eiwit negatief. Basaalmetabolisme + 86 %. Bloedsuikercurve na belasting met 50 gram glucose: duidelijke diabetes-curve.

Klinische diagnose: Morbus Basedow en diabetes mellitus.

Op 17-4-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.258 %; ureumgehalte bloed: 390 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.189 %; constante v. A m b a r d: 0.12.

Geval No. 22. Mej. v. d. V., No. 2441, '29/'30. Huisvrouw. 59 jaar; gewicht 67.7 K.G.; lengte 1 M. 60. Patiënte komt 24-4-'30 op de polikliniek. Een jaar geleden is zij gaan klagen over haar oogen. Zij is toen op raad van haar huisdokter naar de oogheekkundige polikliniek gegaan, waar men haar een bril heeft voorgeschreven. Bij het onderzoek van de urine bleek deze te reduceeren. Haar huisdokter heeft haar toen dieet gegeven, hetgeen echter niet geholpen heeft. Zij kreeg klachten over dorst, polyurie en pruritus vulvae. Vooral de laatste klacht is erger geworden. Haar huisdokter heeft haar toen aangeraden naar de geneeskundige polikliniek te gaan. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 190/105. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 28-4-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.241 %; ureumgehalte bloed: 340 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.216 %; constante v. A m b a r d: 0.083.

Geval No. 23. Mej. de W., No. 260, '29/'30. Huisvrouw. 59 jaar; gewicht 56.9 K.G.; lengte 1 M. 56. Patiënte wordt 25-4-'30 opgenomen in de kliniek wegens klachten over polydipsie, polyurie en vermagering. Zij is al 8 jaar lijdende aan diabetes. Dietetische behandeling heeft haar veel geholpen. De reden waarom zij nu wordt opgenomen is, dat zij klachten heeft van den kant van het hart, n.l. moeheid, kortademigheid en hartkloppingen. In haar familie komen veel diabetici voor. Lichamelijk onderzoek: hart is vergroot naar links. 2de Aorta-toon klappend. Bloeddruk: 200/130. Verder geen afwijkingen. Urine: reductie positief, eiwit positief 0.3 %₀₀ E s b a c h. De klinische diagnose luidt: diabetes mellitus en chronische nephritis.

Op 30-4-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.285 %; ureumgehalte bloed: 480 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.248 %; constante v. A m b a r d: 0.152.

Geval No. 24. de W., No. 105, '30/'31. Schipper. 39 jaar; gewicht 97 K.G.; lengte 1 M. 71. Patiënt wordt 1-10-'30 in de kliniek opgenomen. Sinds $2\frac{1}{2}$ jaar heeft hij klachten over jeuk, dorst, polyurie en moeheid. Ook zou hij vermagerd zijn. In de familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 150/95. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 3-10-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.226 %; ureumgehalte bloed: 320 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.147 %; constante v. A m b a r d: 0.077.

Geval No. 25. Mej. Zw., No. 142, '30/'31. Fabrieksarbeidster. 54 jaar; gewicht 55.8 K.G.; lengte 1 M. 47. Patiënte wordt 15-11-'30 in de kliniek opgenomen. 2 Jaar geleden is zij wegens pijn in den bovenbuik naar haar huisdokter gegaan. Deze vond suiker in de urine en gaf haar dieet. Zij had geen diabetes-klachten. De laatste maanden echter is zij vermagerd en is gauw moe. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 130/80. Urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 17-11-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.253 %; ureumgehalte bloed: 280 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.219 %; constante v. A m b a r d: 0.15.

De drempelwaarden, welke ik bij 25 diabetes-patiënten gevonden heb, liggen tusschen 0.100 % en 0.359 % in. De waarde 0.100 %, welke ik in geval No. 6 gevonden heb, wil ik hier echter niet mederekenen, omdat deze patiënt, zooals ik later uitvoerig zal bespreken, tevens renale glucosurie bleek te hebben. Afgezien van dit geval, liggen de door mij gevonden waarden tusschen 0.122 % en 0.359 %.

In aansluiting aan het bovenstaande wil ik thans de resultaten laten volgen welke ik verkregen heb bij een

viertal patiënten, die glucosurie vertoonden, doch geen diabetici waren.

Het eerste geval betreft een jonge man (geval No. 26), No. 2938, '30/'31, van 25 jaar, brievenbesteller van beroep, die 22 October 1930 op de geneeskundige polikliniek komt. Hij vertelt, dat hij 5 jaar geleden, toen hij zich liet keuren voor een levensverzekering, afgekeurd is omdat hij suiker in de urine had. Hoewel hij zich volkomen gezond gevoelde is hij naar de geneeskundige polikliniek van het Algem. Stads-, Prov.- en Acad. Ziekenhuis in Groningen gegaan om zich nog eens te laten onderzoeken. Hier deed men hem de geruststellende mededeeling, dat hij geen suikerziekte had, maar dat hij, zooals hij mij zelf vertelde, „lekkende nieren” had. Thans komt hij in Leiden op de polikliniek voor controle. Patiënt heeft absoluut geen klachten, kan goed zijn werk doen. Hij is echter altijd erg zenuwachtig geweest. In zijn familie komt geen suikerziekte voor en voor zoover hem bekend ook geen personen met renale glucosurie. Het lichame-lijk onderzoek levert geen bijzonderheden op. In de urine: reductie positief, eiwit negatief.

Op 29-10-'30 liet ik hem terugkomen voor het maken van een bloedsuikercurve en een onderzoek naar de drempel-waarde.

Ziehier het resultaat van mijn onderzoek:

Patiënt is nuchter: om 9 uur blaasontlediging; urine bevat geen suiker. Bloedsuikergehalte: 0.070 %. 9 uur 2 min. 50 gram glucose in 500 cc. thee. Daarna werd om de 5 minuten het bloedsuikergehalte bepaald en tevens liet ik den patiënt om het kwartier urineeren. Ik wilde n.l. trachten de drempelwaarde te bepalen volgens de methode „2” van Knud Faber. Ik trof het met dezen patiënt bijzonder gelukkig, daar het voor hem geen moeilijkheden opleverde om gedurende 1½ uur om het kwartier te urineeren. Hieronder volgen de gevonden bloedsuikerwaarden:

9.05: 0.103 %	9.40: 0.135 %	10.15: 0.100 %
9.10: 0.100 %	9.45: 0.134 %	10.20: 0.081 %
9.15: 0.093 %	9.50: 0.125 %	10.25: 0.068 %
9.20: 0.100 %	9.55: 0.126 %	10.30: 0.068 %
9.25: 0.110 %	10.—: 0.119 %	10.35: 0.063 %
9.30: 0.120 %	10.05: 0.107 %	10.40: 0.064 %
9.35: 0.128 %	10.10: 0.103 %	10.45: 0.064 %

De porties urine van 9.15 en 9.30 bevatten geen glucose. De urine, welke een kwartier later geloosd werd reduceerde wel, evenals de porties van 10 uur en 10.15. De daaropvolgende porties van 10.30 en 10.45 reduceerden niet. Volgens *K n u d F a b e r* ligt hier dus de drempel in de stijgende lijn tusschen 0.120 % en 0.134 %; in de dalende lijn tusschen 0.119 % en 0.100 %. Ik heb nu eveneens de drempelwaarde bepaald volgens *C h a b a n i e r* en wel gedurende de volgende perioden: van 9.30 tot 9.45, van 9.45 tot 10 uur en van 10 uur tot 10.15. De volgens deze methode gevonden waarden zijn: resp. 0.121 %, 0.117 % en 0.102 %. Dit is het eenige geval waarin ik volgens een van de methoden van *K n u d F a b e r* de drempelwaarde heb bepaald en deze heb kunnen vergelijken met de uitkomsten verkregen volgens de methode van *C h a b a n i e r*.

In een van de volgende hoofdstukken kom ik op dit geval nog nader terug.

Het tweede geval (No. 27) betreft een getrouwde vrouw van 35 jaar. Zij komt begin December 1930 op de geneeskundige polikliniek wegens pijn in de linker zijde en klachten over moeheid. Geen klachten over dorst, polyurie, vermagering. Vroeger is zij nooit ziek geweest, wel zenuwachtig. Patiënte is niet gravida. In haar familie komen geen kwalen voor. Lichamelijk onderzoek: geen afwijkingen. Bloeddruk: 110/75. Urine: reductie positief, eiwit negatief. Hoewel met groote waarschijnlijkheid aan een renale glucosurie gedacht werd, wilde men zekerheidshalve door middel van een bloedsuikercurve deze diagnose bevestigen.

Op 12-12-'30 bloedsuikercurve na belasting met 50 gram glucose in 500 cc. thee.

Bloedsuikergehalte: 0.083 % (nuchter), daarna werd de glucose en de thee aan de patiënte toegediend.

na 1/2 uur	: 0.152 %
„ 1 „	: 0.145 %
„ 1 1/2 „	: 0.145 %
„ 2 „	: 0.109 %
„ 2 1/2 „	: 0.104 %

Niettegenstaande deze curve na 2 1/2 uur nog boven de uitgangswaarde blijft, mogen wij toch op grond van de normale nuchterwaarde en de maximale stijging tot 0.152 % de diagnose diabetes mellitus uitsluiten en wordt de diagnose renale glucosurie als vaststaand aangenomen.

Op 16-12-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.082 %; ureumgehalte bloed: 170 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.065 %; constante v. A m b a r d: 0.055.

Ten slotte wil ik nog 2 gevallen van zwangerschaps-glucosurie vermelden, waarbij ik tevens de drempelwaarde heb bepaald. Op deze plaats wil ik de gelegenheid benutten om mijn dank te betuigen aan Dr. van der Hoeven en Dr. Gerritzen, door wier bemiddeling ik in staat werd gesteld dit onderzoek te kunnen verrichten.

Geval No. 28. Mej. den O. Verloskundige polikliniek, No. 359, '30/'31. Leeftijd 38 jaar. Patiënte is 8 maanden gravida en verwacht het 12de kind. Zij heeft absoluut geen klachten en is nooit ziek geweest. In haar familie komt geen diabetes voor, ook geen zwangerschapsglucosurie. Het onderzoek naar de drempelwaarde op 23-12-'30 leverde het volgende resultaat op: patiënte was niet nuchter, maar had om 8 uur een licht ontbijt gebruikt.

Bloedsuikergehalte: 0.153 %; ureumgehalte bloed: 150 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.130 %; constante v. A m b a r d: 0.09.

De proef duurde 20 minuten van 10.30 tot 10.50, dus 2½ uur na het ontbijt, en de gevonden bloedsuikerwaarde 0.153 % is dus eenigszins suspect. Helaas heb ik geen gelegenheid gehad bij deze patiënte een bloedsuikercurve na glucose-belasting te kunnen maken om zodoende de diagnose diabetes mellitus uit te kunnen sluiten.

Geval No. 29. Mej. de R., Verloskundige polikliniek, No. 248, '30/'31. Leeftijd 35 jaar. Patiënte is 7½ maand gravida en verwacht haar 3de kind. Zij gevoelt zich volkomen gezond en is nooit ziek geweest. De medicus, die haar bij de verlossing zou helpen, vond bij het urine-onderzoek reductie en stuurde haar daarom naar het ziekenhuis. In haar familie komt geen diabetes voor, wel vertelt patiënte, dat zij een zuster heeft, die eveneens gedurende de graviditeit glucosurie vertoonde. Zekerheidshalve maakte ik op 3-11-'30 een bloedsuikercurve na glucosebelasting (50 gr. glucose in 500 cc. thee).

Bloedsuikergehalte: 0.103 % (nuchter), daarna wordt de glucose toegediend.

na ¼ uur	: 0.145 %
„ ½ „	: 0.145 %
„ ¾ „	: 0.102 %
„ 1 „	: 0.098 %
„ 1¼ „	: 0.098 %
„ 1½ „	: 0.093 %
„ 1¾ „	: 0.103 %
„ 2 „	: 0.116 %
„ 2¼ „	: 0.112 %

Op 7-11-'30 onderzoek naar drempelwaarde:

Bloedsuikergehalte: 0.104 %; ureumgehalte bloed: 150 mgr. per Liter.

Drempelwaarde: 0.085 %; constante v. A m b a r d: 0.077.

Deze patiënte vertoonde dus het typische beeld van een zwangerschaps-glucosurie.

Zooals ik reeds gezegd heb liggen de door mij gevonden drempelwaarden bij diabetici tusschen 0.122 % en 0.359 %. Hoewel Pétren, Roe en Irish bij hun onderzoekingen naar de drempelwaarde een van de methoden van Knud Faber hebben toegepast, komen zij tot een overeenstemmend resultaat. De door hen gevonden waarden liggen tusschen 0.130 % en 0.310 %. Nakayama en Sakaguchi vonden bij hunne diabetes-patiënten de drempelwaarden binnen engere grenzen wisselen, n.l. 0.120 %—0.200 %.

Steinitz (34) komt naar aanleiding van de door hem gedane onderzoekingen bij diabetici eveneens tot het resultaat, dat de drempelwaarde wisselend is.

Hieruit volgt dus, dat over de individuele verschillen, welke er bestaan ten opzichte van de drempelwaarde voor glucose bij diabetes-patiënten, algeheele overeenstemming heerscht.

Mag ik met een enkel voorbeeld het bovenstaande toelichten?

Vergelijken wij de volgende gevallen met elkaar:

Geval No. 11	met	geval No. 8
Bloedsuikergeh.: 0.317 %		Bloedsuikergeh.: 0.319 %
Drempelwaarde: 0.237 %		Drempelwaarde: 0.221 %
Geval No. 20	met	geval No. 21
Bloedsuikergeh.: 0.261 %		Bloedsuikergeh.: 0.258 %
Drempelwaarde: 0.201 %		Drempelwaarde: 0.189 %
Geval No. 23	met	geval No. 12
Bloedsuikergeh.: 0.285 %		Bloedsuikergeh.: 0.290 %
Drempelwaarde: 0.248 %		Drempelwaarde: 0.214 %

Geval No. 25	met	geval No. 21
Bloedsuikergeh.: 0.253 %		Bloedsuikergeh.: 0.258 %
Drempelwaarde: 0.219 %		Drempelwaarde: 0.189 %

In bovengenoemde voorbeelden zien wij dus twee aan twee nagenoeg gelijke bloedsuikerwaarden met daarbij behorende zeer verschillende drempelwaarden.

Zoo kunnen wij ook die patiënten vergelijken, wier drempelwaarden even hoog liggen doch wier bloedsuikerwaarden zeer uiteenlopend zijn. In de gevallen Nos. 4, 8 en 25 liggen de drempelwaarden om en bij 0.220 %, de resp. bloedsuikerwaarden zijn: 0.297 %, 0.319 % en 0.253 %. Zoo kan men meerdere gevallen met elkander vergelijken, b.v. geval No. 12 met de gevallen Nos. 22 en 25, geval No. 1 met geval No. 23.

Een bloedsuikerwaarde, of een drempelwaarde zonder meer zegt dus niets omtrent den ernst van de glucosurie. Deze toch wordt beheerscht door het verschil dat er bestaat tusschen bloedsuikerwaarde en drempelwaarde.

Nemen wij voorloopig aan, dat de normale drempelwaarde gelegen is bij 0.180 % (in een van de volgende hoofdstukken kom ik hier nog op terug) dan zien wij, dat het meerendeel van de door mij onderzochte patiënten gedurende het op een bepaald tijdstip verrichtte onderzoek een verhoogde drempelwaarde had. Ik leg den nadruk op „gedurende het op een bepaald tijdstip verrichtte onderzoek”, omdat, zooals later zal blijken, de drempelwaarde bij een en denzelfden persoon zeer verschillend kan zijn.

In enkele gevallen echter lag de drempel voor glucose onder de normale waarde (zie geval No. 5, 9, 15, 17 en 24).

Thans wil ik nog een enkel woord zeggen over de door mij verkregen resultaten bij niet-diabetici.

De eerste twee patiënten (Nos. 26 en 27) zijn gevallen van renale glucosurie. Men onderscheidt hierbij twee vormen:

A. de continue vorm.

B. de cyclische vorm.

De kenmerken van A. zijn:

Bloedsuikergehalte nuchter: normaal.

Drempelwaarde: onder de nuchtere bloedsuikerwaarde.

Glucosebelasting: normale bloedsuikercurve.

Bloedsuikergehalte: steeds boven de drempelwaarde.

De kenmerken van B. zijn:

Bloedsuikergehalte nuchter: normaal.

Drempelwaarde: laag, is echter boven de nuchtere bloedsuikerwaarde gelegen.

Glucosebelasting: normale bloedsuikercurve.

De glucosurie is cyclisch. De nuchter geloosde urine bevat geen suiker. Na elken koolhydraatbevattenden maaltijd echter stijgt het bloedsuikergehalte boven de drempelwaarde en treedt glucosurie op.

In geval No. 26 hebben wij dus te maken met de onder B. genoemde vorm van renale glucosurie. In de nuchter geloosde urine is geen suiker aantoonbaar. Na glucosebelasting stijgt het bloedsuikergehalte en wordt de drempelwaarde overschreden. Tevens toonen

de gevonden waarden duidelijk aan, dat er verschil bestaat tusschen de drempelwaarden in de stijgende en in de dalende lijn van de bloedsuikercurve. De door L a b b é zoogenaamde „seuil de début” ligt in dit geval, bepaald volgens de methode van K n u d F a b e r, tusschen 0.120 en 0.134 %; de „seuil terminal” tusschen 0.119 % en 0.102 %. De volgens de methode van C h a b a n i e r gevonden waarden zijn resp. 0.121 % en 0.102 %.

Over geval No. 27 kan ik zeer kort zijn. In dit geval is de drempelwaarde zóó laag (0.065 %), dat het bloedsuikergehalte altijd boven deze waarde gelegen is en de patiënte voortdurend glucosurie vertoont.

Ik heb in bovenstaande alinea's de opvattingen van de Scandinavische onderzoekers over de drempelwaarde in gevallen van renale glucosurie weergegeven. Over het standpunt, hetwelk C h a b a n i e r in deze gevallen inneemt, wil ik hier niet spreken, doch ik zal in een van de volgende hoofdstukken op deze quaestie terugkomen.

Omtrent de aetiologie van deze glucosuriën is niets met zekerheid bekend. A l l e n (35) beschrijft drie gevallen van renale diabetes: in één geval zou volgens hem een trauma de primaire oorzaak of, zooals hij zegt, de „exciting cause” geweest zijn. In de beide andere gevallen neemt hij, evenals de meeste onderzoekers, een congenitale aandoening aan. Diegenen, die de oorzaak in de nier willen zoeken, tasten omtrent de localisatie van deze aandoening nog in het duister. Er zijn echter belangrijke experimenteele en klinische feiten, welke in de richting van het tubulaire apparaat wijzen. Ik kom hier later nog op terug.

Zeer na verwant aan bovenbeschreven glucosuriën zijn die gevallen, waarin gedurende de zwangerschap suiker in de urine optreedt. Ook hier kan men onderscheid maken tusschen een chronische en een cyclische vorm. Evenals de renale glucosurie meerdere malen in een familie voorkomt (H j ä r n e) (36) zien wij dit ook bij zwangerschaps-glucosuriën (zie geval No. 29). Men zou zich kunnen voorstellen, dat beide aandoeningen op ééNZelfde congenitaal defect berusten, met dien verstande, dat in de gevallen van zwangerschaps-glucosurie dit defect minder diepgaande is en alleen door een door de zwangerschap veroorzaakte noxe tot uiting komt. Hiermee in overeenstemming is het feit, dat de glucosurie na de zwangerschap verdwijnt, om bij een volgende graviditeit weer op te treden. Zoo beschrijft J o s l i n een geval, waarbij hij door het vinden van suiker in de urine een volgende graviditeit kon diagnostiseeren.

In dit hoofdstuk heb ik de resultaten medegedeeld van een onderzoek naar de drempelwaarde voor glucose en den nadruk gelegd op de individueele verschillen, welke er ten opzichte van die drempelwaarde, speciaal bij diabetici bestaan. In een van de volgende hoofdstukken zal ik de veranderingen bespreken van de drempelwaarde bij één en denzelfden persoon en de factoren, welke daarop van invloed zijn.

HOOFDSTUK III.

Bij de in het vorige hoofdstuk besproken patiënten heb ik niet alleen de drempelwaarde voor glucose bepaald, maar ging ik tevens na of er een zeker verband bestond tusschen deze drempelwaarde en het K/Ca-quotient in het bloedserum.

De vele onderzoeken omtrent den invloed van het vegetatieve zenuwstelsel op de drempelwaarde voor glucose eenerzijds, en het verband dat er zou bestaan tusschen den invloed van het vegetatieve zenuwstelsel en het K/Ca-quotient in het bloedserum anderzijds, zijn voor mij de aanleiding tot dit onderzoek geweest.

Het ligt niet in mijn bedoeling om een volledig overzicht te geven van de resultaten der onderzoekers, die zich met dit vraagstuk hebben bezig gehouden. Moge een enkele greep uit dit groote aantal onderzoeken voldoende zijn.

Ook hier wil ik het eerst de naam *Claude Bernard* noemen. Deze groote diabetes-kenner schreef reeds in 1870: „Le système nerveux a aussi une influence très marquée sur la glucosurie”.

Pico (37) heeft bij zijn proefdieren waargenomen, dat de drempelwaarde voor glucose hoger werd indien hij de nieren ontzenuwde.

De onderzoeken van *Shim, Ho en Sup* (38) hebben aangetoond, dat indien men den *N. vagus* beiderzijds doorsnijdt, de drempelwaarde voor de door adrenaline-injecties veroorzaakte glucosurie, duidelijk lager wordt.

Dezelfde ingreep heeft op de door atropine verhoogde drempelwaarde geen invloed. Deze onderzoekers hebben geen bewijzen gevonden, dat de *N. sympathicus* invloed op de suiker-uitscheiding zou hebben.

Daarentegen zou volgens D ü n n e r en J o e l (39) sympathicus-prikkeling de drempelwaarde verlagen. E l i a s en F e l l (40) hebben echter evenmin een invloed van den *N. sympathicus* op de drempelwaarde kunnen aantoonen.

K a w a s h i m a, S h i n en I c h i (41) vonden bij proeven met honden dat splanchnicotomie de drempelwaarde verhoogt. Hetzelfde effect verkregen zij na subcutane injectie van acetylcholine (20—30 mgr. p. K.G. lichaamsgewicht).

G e n i c h i r o (42), N a k a y a m a (43) en H i l d e b r a n d t (44) komen onafhankelijk van elkaar tot dezelfde conclusie, n.l.: adrenaline verhoogt de drempelwaarde voor glucose, atropine eveneens, doch in mindere mate. Zij eindigen met de volgende woorden: „die Schwellenwert für Zuckerausscheidung steht mit der Funktion des vegetativen Systems in innigster Beziehung”.

D ü n n e r en M e c k l e n b u r g (45) hebben op een andere wijze getracht den invloed van het vegetatieve zenuwstelsel op de drempelwaarde na te gaan. Zij bepaalden daartoe bij personen die nuchter waren, de grensdosis phloridzine, na de inspuiting waarvan bij deze personen glucosurie optreedt. De proefpersoon kreeg dan gedurende enkele dagen een oplossing van KCl of CaCl_2 per os. Vlak voor het herhalen van de proef werd bij een dergelijken proefpersoon het betreffende zout tevens intraveneus ingespoten. Daarna

werd weer de grensdosis phloridzine bepaald, welke noodig was om de glucosurie te veroorzaken. Aldus te werk gaande vonden D ü n n e r en M e e k l e n b u r g dat kaliumzouten de drempelwaarde verlagen, calciumzouten daarentegen deze waarde verhoogden. Zij vonden tevens, dat subcutane injecties van pilocarpine de glucosurie na phloridzine-injectie doen toenemen, en dat atropine-injecties een tegengesteld effect hebben. De conclusie welke zij hieruit trekken is, dat de parasympathicus het optreden van glucosurie in de hand werkt, de sympathicus daarentegen de glucosurie tegengaat.

Volgens G o l d b e r g (46) wordt de phloridzine glucosurie zoowel door subcutane injecties van ergotamine als van atropine verminderd; in combinatie zouden deze stoffen nog grooter effect hebben. G o l d b e r g meent, dat deze experimenten steun geven aan de opvatting, dat de renale glucosurie onder invloed staat van het vegetatieve zenuwstelsel.

Over den hormonalen invloed op de drempelwaarde wil ik zwijgen; ik verwijs daarvoor naar de onderzoekingen van K a w a s h i m a (47). Voor het insuline echter maak ik een uitzondering, doch zal ik hierover in het volgende hoofdstuk spreken.

Uit het bovenstaande blijkt, dat invloeden van de vegetatieve zenuwen op de drempelwaarde voor de suikeruitscheiding aannemelijk zijn, hoewel de meeningen van de verschillende onderzoekers niet eenparig luiden over de rol die het parasympathische en het sympathische deel van dit stelsel daarbij spelen.

Z o n d e k (48) neemt aan, dat er een verband bestaat tusschen de functie van het vegetatieve zenuwstelsel en het electrolyten-systeem van het bloed. Hij

zegt o.a.: „mit der Bedeutung des vegetatieven Nervensystems als aetiologischen Faktors, wächst in gleicher Weise auch die des Electrolytensystems, insbesondere die des Antagonismus Kalium-Calcium". Volgens Z o n d e k heeft Calcium dezelfde werking als prikkeling van den sympathicus; kaliumwerking komt overeen met prikkeling van den parasymphathicus. Uit de verhouding van het kalium- en calciumgehalte van het bloedserum meent Z o n d e k nu een gevolgtrekking te kunnen maken omtrent het overwegen van het parasymphathische resp. sympathische zenuwstelsel bij een bepaald individu. En wel in dien zin, dat verhooging van het K/Ca-quotient zou wijzen op een overweging van den invloed van het parasymphathische over het sympathische deel van het vegetatieve zenuwstelsel.

Nader op deze quaestie in te gaan zou mij te ver van mijn onderwerp doen afdwalen. Ik wil echter de opmerking maken, dat de opvattingen van Z o n d e k niet onbestreden zijn gebleven; ik verwijs hiervoor o.a. naar de publicaties van J e n d r a s s i k (49) en D e N i t o (50). Mijn bedoeling was slechts te wijzen op het verband dat er zou bestaan tusschen drempelwaarde en vegetatief zenuwstelsel eenerzijds, vegetatief zenuwstelsel en K/Ca-quotient anderzijds.

Voortgaande in deze gedachtengang heb ik mij, zooals ik reeds eerder opgemerkt heb, afgevraagd of er eenig verband bestaat tusschen de drempelwaarde voor glucose en het K/Ca-quotient. Voordat ik overga tot de bespreking van de door mij verkregen resultaten, wil ik eerst nagaan hetgeen in de literatuur over het kalium- en calciumgehalte van het bloedserum in het algemeen bij diabetici bekend is.

R o b e r t M a r k (51) vond bij een diabetes-patiënt een calciumgehalte van 12.1 mgr. %.

T s c h u m b e r (52) vond bij een zwaren diabeticus 11.8 mgr. % calcium. In beide gevallen dus te hoge waarden, want M a r k en T s c h u m b e r geven als normale calcium-waarden op resp. 10—12 mgr. % en 9.3—10 mgr. %.

W e s s e l o w (53) vond in zeven gevallen van diabetes normale kalium- en calcium-waarden. Daarentegen vond J a n s e n (54) bij de door hem onderzochte diabetes-patiënten met acetonurie een duidelijke hypocalcaemie. In overeenstemming hiermede vonden P e r c i v a l en S t e w a r t (55) een laag calciumgehalte bij een diabetes-patiënt met acidosis.

W i l k i n s, L a w s o n en K r a m e r (56) vonden bij diabetes-patiënten geen veranderingen in het kaliumgehalte.

De gemiddelde waarden welke B r e m s (57) voor het kalium- en calciumgehalte bij diabetici gevonden heeft, liggen hooger dan bij normalen.

P a u l S p i r o (58) vond bij niet-acidotische diabetes-patiënten een stijging van het kaliumgehalte, een daling van het calciumgehalte. In die gevallen, gepaard gaande met acidosis vond hij een stijging zoowel van het kalium- als van het calciumgehalte.

De uitvoerigste onderzoeken omtrent het kalium- en calciumgehalte van het bloed bij diabetes-patiënten zijn wel gedaan door K y l i n (59, 60, 61). De hoogste calciumwaarde, welke hij gevonden heeft is 14.5 mgr. %, de laagste 9.2 mgr. % (dit was een geval van diabetes met hypertensie). De door hem gevonden kalium-waarden wisselden tusschen 33.6 mgr. % en 14.3 mgr. %.

In gevallen van diabetes met hypertensie wisselden de kaliumwaarden van 33.6 mgr. % tot 24.4 mgr. %.

Het K/Ca quotient bij diabetici (zonder hypertensie) wisselt volgens K ylin van 2.89 tot 1.39.

Uit dit literatuur-overzicht blijkt dus zeer duidelijk, dat er meeningsverschil bestaat omtrent het kalium- en calciumgehalte bij diabetes-patiënten. Men vindt zoowel verhoogde als verlaagde en normale waarden.

Voor een deel is dit te wijten aan de verschillende methoden, welke voor het bepalen van het kalium- en calciumgehalte gebruikt zijn. Maar ook zijn de door de verschillende onderzoekers opgegeven getallen voor het normale kalium- en calciumgehalte, bepaald volgens dezelfde methode, zeer uiteenlopend.

Uit de volgende tabellen, welke ik ten deele overgenomen heb van Spiro, wordt dit zonder meer duidelijk.

Normale Calciumwaarden.

(Methode Kramer-Tisdall).

Naam van den schrijver.	Laagste waarde.	Hoogste waarde in mgr. %
K r a m e r	9.3	10.1
Z o n d e k - P e t o w ..	10.2	10.7
N e l k e n - S t e i n i t z	9.9	12.1
S a l v e s a n	9.4	10.5

(Methode Jansen-de Waard).

J a n s e n	9.0	11.2
-------------------	-----	------

(Methode de Waard).

B i l l i g h e i m e r	9.0	9.6
H e t e n y i	10.5	12.0
N o g u c h i	10.6	13.0

Ik zou hieraan toe willen voegen de waarden, welke T s c h u m b e r (52) volgens de methode van H i r t h gevonden heeft, n.l. 9.3—10 mgr. % en die van R o s e n en K r a s n o w (62) volgens de methode van K r a m e r en T i s d a l l 10.7—13.2 mgr. %.

Normale Kaliumwaarden.

(Methode Kamer-Tisdall).

Naam van den schrijver.	Laagste waarde.	Hoogste waarde in mgr. %
K r a m e r - T i s d a l l	18.0	21.0
D e n i s - H o b s o n ...	20.0	22.0
S a l v e s a n - L i n d e r	19.1	21.8
N e l k e n - S t e i n i t z	18.2	24.7
G a u t i e r	15.7	26.2
J a n s e n - L o e w	18.4	21.3
M a c. C a l l u m	19.0	21.0
Z o n d e k	16.0	18.0
N o g u c h i	14.0	21.8

Bij mijn onderzoek naar het kalium- en calcium-gehalte van het bloedserum heb ik gebruik gemaakt van de methoden van K r a m e r en T i s d a l l (63 en 64). De door mij verrichtte bepalingen zijn allen in duplo gedaan. Kreeg ik bij mijn uitkomsten verschillen, welke voor het kalium- en calciumgehalte resp. 0.5 en 0.3 mgr. % of meer bedroegen, dan werden de bepalingen overgedaan. In enkele gevallen had ik niet genoeg serum en heb ik, zooals uit de tabel zal blijken, geen getallen gegeven. Hoewel ik op de technische

bijzonderheden van deze bepalingen niet nader in zal gaan, wil ik op twee belangrijke punten wijzen.

Het eerste punt betreft het maken van de 0.01 N. KMnO_4 -oplossing; deze vloeistof wordt zoowel bij kalium- als bij calciumbepalingen gebruikt. Men gaat uit van 0.1 N. KMnO_4 -oplossing. Hoewel deze oplossing zeer goed houdbaar is (zie Treadwell) heb ik, ten einde de grootst mogelijke nauwkeurigheid te betrachten, toch om de twee maanden de titer laten nastellen op een afgewogen hoeveelheid oxaalzuur. Had ik door verdunning 0.01 N. KMnO_4 -oplossing gekregen, dan werd deze vloeistof weer gesteld op 0.01 N. oxaalzuur. De aldus verkregen en gecontroleerde 0.01 N. KMnO_4 -oplossing gebruikte ik hoogstens 24 uur. Bewaart men deze oplossing n.l. langer, dan loopt, zooals ik zelf eenige malen heb kunnen waarnemen, de titer belangrijk terug.

Het tweede punt waarop ik wijzen wil en hetwelk alleen de kaliumbepaling betreft, is het volgende: men moet het door venapunctie verkregen bloed zoo snel mogelijk afcentrifugeeren (binnen $\frac{1}{2}$ uur), anders krijgt men te hooge waarden. De bloedlichaampjes bevatten n.l. aanzienlijk meer kalium dan het serum; 428 mgr. % tegen 20 mgr. %. Laat men het bloed nu langen tijd staan, dan gaat er kalium van de bloedlichaampjes over in het serum. Het zijn vooral Kramer, Wilkins en Lawson (56) geweest, die hierop de aandacht hebben gevestigd. Het door hen gegeven voorbeeld moge dit duidelijk maken:

Tijd verloopen tusschen venapunctie en centrifugeeren.	Kaliumgehalte serum in mgr. %.
0	22.5
1 uur	23.6
4½ „	26.1
9 „	26.5
24 „	36.1
48 „	41.9
72 „	59.1

Kramer, Wilkins en Lawson meenen dan ook, dat op grond van dit feit door enkele onderzoekers te hooge waarden voor het normale kaliumgehalte opgegeven zijn.

Een onderzoek naar het kalium- en calciumgehalte bij gezonde personen gaf mij de volgende gemiddelde waarden:

Kalium-gehalte	18.5 mgr. % — 21.1 mgr. %
Calcium-gehalte	9.3 „ % — 10.8 „ %

De kalium- en calcium-waarden, welke ik gevonden heb bij de door mij in het vorige hoofdstuk reeds besproken patiënten, heb ik tezamen met het bloedsuikergehalte en de drempelwaarde in nevenstaande tabel vereenigd.

Gev. N ^o .	Leeftijd.	Klin. Diagnose.	Bloed-suikergeh.	Drempel-waarde.	Const. v. Amb.	Ureum mg. per L.	Bloed-druck.	K mgr. %	Ca mgr. %	K/Ca.
1	55 jaar	diabetes-mellitus	0.280 %	0.247 %	0.106	285	160/95	20.30	11.70	1.75
2	51 jaar	diabetes-mellitus	0.322 %	0.230 %	0.07	280	140/85	19.30	9.95	1.93
3	64 jaar	diabetes-mellitus	0.365 %	0.267 %	0.079	270	155/90	19.00	9.95	1.91
4	69 jaar	diab.-mell. + hypertensie	0.297 %	0.224 %	0.110	410	192/90	21.40	10.70	2
5	58 jaar	diabetes-mellitus	0.166 %	0.122 %	0.112	335	135/80	16.90	11.00	1.54
6	17 jaar	diab.-mell. + renale gluc.	0.114 %	0.100 %	0.06	260	130/70	20.33	11.45	1.77
7	81 jaar	diab.-mell. + hypertensie	0.416 %	0.286 %	0.107	510	180/90	17.60	10.75	1.64
8	65 jaar	diabetes-mellitus	0.319 %	0.221 %	0.099	490	150/70	22.65	12.25	1.85
9	57 jaar	diab.-mell. rheum. klachten	0.177 %	0.171 %	0.115	400	140/80	—	—	—
10	46 jaar	diabetes-mellitus	0.350 %	0.240 %	0.076	290	140/90	18.70	10.50	1.78
11	59 jaar	diabetes-mellitus	0.317 %	0.237 %	0.08	370	155/75	20.50	11.10	1.80
12	17 jaar	diabetes-mellitus	0.290 %	0.214 %	0.09	460	112/80	20.50	11.50	1.78
13	48 jaar	diabetes-mellitus	0.302 %	0.238 %	0.06	220	135/90	20.80	10.60	1.96
14	58 jaar	diab.-mell. + hypertensie	0.474 %	0.359 %	0.078	300	180/20	—	—	—
15	68 jaar	diabetes-mellitus	0.186 %	0.173 %	0.063	280	160/80	22.80	9.60	2.37
16	68 jaar	diab.-mell. + hypertensie	0.225 %	0.194 %	0.12	320	200/120	18.50	10.8	1.71
17	68 jaar	diab.-mell. + hypertensie	0.215 %	0.177 %	0.075	300	190/90	20.30	10.30	1.97
18	24 jaar	diabetes-mellitus	0.232 %	0.210 %	0.14	460	135/80	22.40	11.20	2.0
19	60 jaar	diabetes-mellitus	0.131 %	0.128 %	0.07	290	130/70	23.10	10.50	2.2
20	16 jaar	diabetes-mellitus	0.261 %	0.201 %	0.06	230	105/70	18.60	10.40	1.80
21	20 jaar	diab.-mell. + M. Basedow	0.258 %	0.189 %	0.12	390	155/60	27.20	10.90	2.49
22	59 jaar	diab.-mell. + hypertensie	0.241 %	0.216 %	0.083	340	190/105	23.80	11.0	2.17
23	59 jaar	diab.-mell. + chron. nephritis	0.285 %	0.248 %	0.152	480	200/130	19.90	12.60	1.56
24	39 jaar	diabetes-mellitus	0.226 %	0.147 %	0.077	320	150/95	18.20	9.90	1.84
25	54 jaar	diabetes-mellitus	0.253 %	0.219 %	0.15	280	130/80	21.10	10.70	1.97
26	25 jaar	renale diabetes	0.130 %	0.121 %	0.067	300	—	17.80	10.10	1.76
27	35 jaar	renale diabetes	0.082 %	0.065 %	0.055	170	110/75	17.28	10.6	1.63
28	—	zwangerschapsglucosurie	0.153 %	0.130 %	0.09	150	—	20.9	10.2	2.05
29	35 jaar	zwangerschapsglucosurie	0.104 %	0.085 %	0.077	150	—	21.05	9.7	2.17

Zooals uit deze tabel blijkt liggen de door mij gevonden kalium-waarden tusschen 27.20 mgr. % en 16.90 mgr. %. In het meerendeel der gevallen heb ik normale kaliumwaarden gevonden. De waarde 27.20 mgr. % werd verkregen bij een patiënt lijdende aan diabetes-mellitus en morbus Basedow (geval No. 21) ¹⁾. Reken ik dit geval niet mee, dan is de hoogste kaliumwaarde 23.80 mgr. %.

De gevonden calcium-waarden liggen tusschen 12.50 mgr. % en 9.6 mgr. %. De K/Ca-quotienten wisselen van 2.2 tot 1.54 (geval No. 21 niet meegerekend). Terwijl ik voor het kaliumgehalte uitslagen zoowel boven als onder de norm gevonden heb, is dit voor het calciumgehalte niet het geval. De gevonden calcium-waarden zijn normaal of verhoogd; in geen enkel geval heb ik verlaagde waarden gevonden, ook niet in die gevallen van diabetes gecombineerd met chronische nephritis of hypertensie (volgens de meeste onderzoekers vindt men n.l. bij chronische nephritiden en in gevallen van essentiele hypertensie verlaagde calcium-waarden).

Ook bij de door mij onderzochte patiënten met renale diabetes (geval No. 26 en 27) heb ik volkomen normale

¹⁾ In de literatuur worden zoowel hoge als lage waarden voor het kaliumgehalte bij Morbus Basedow opgegeven (Kylin, Montanori (65)). De door mij op 17-4-'30 gevonden waarde is zeer hoog. Op 19-5-'30 is deze patiënt geopereerd. Ruim drie maanden later heb ik weer het kaliumgehalte bepaald en vond ik 22.30 mgr. %; weer een week later 22.30 mgr. %. We zien dus, dat na de operatie het kaliumgehalte belangrijk minder is geworden. De patiënt maakte het toen, wat betreft de Morbus Basedow, uitstekend (basaalstofwisseling + 3 %). In Januari 1931 werd hij weer opgenomen voor zijn diabetes. Ik vond toen het kaliumgehalte ongeveer gelijk gebleven, n.l. 21.90 mgr. %. In dit geval meen ik wel te mogen zeggen, dat onder invloed van den Morbus Basedow het kaliumgehalte verhoogd was.

calciumwaarden gevonden en wel resp. 10.10 en 10.6 mgr. %. In dit verband wil ik nog even een onderzoek van Cammidge (66) noemen. Deze onderzoeker vond in een groot aantal gevallen van renale diabetes een laag calcium-gehalte. Ik meen goed te doen hier Cammidge zelf een oogenblik aan het woord te laten: „the name of renal glycosuria is not a happy one, since the primary cause of the condition is not in the kidneys. The whole blood analyses have shown that in such cases, there is almost invariably a low percentage of calcium, and I have found that treatment with calcium and parathyroid raises the percentage of sugar and usually prevents the glucosuria”. Aan het slot zegt hij: er zijn echter gevallen waarbij deze therapie niet helpt. Dit zijn volgens hem gevallen van „essential renal glucosuria” en hier is de glucosurie te wijten aan de primair verhoogde doorlaatbaarheid van de nier.

Phocas (67) ziet ook gunstige resultaten van kalk-toediening bij dergelijke glucosuriën.

Salén en Nyrén (68) daarentegen hebben geen enkele maal bij de door hen onderzochte patiënten met renale glucosurie een hypocalcaemie kunnen aantoonen.

Keer ik thans terug tot de door mij in het begin van dit hoofdstuk gestelde vraag: „is er verband tussen K/Ca-quotient en drempelwaarde?”. Vergelijken wij hiertoe de volgende gevallen eens met elkaar. In geval No. 1 is het K/Ca-quotient 1.75, de drempelwaarde 0.247 %. In geval No. 6 vinden wij het K/Ca-quotient 1.77, de drempelwaarde 0.100 %. Hoewel de K/Ca-quotienten in beide gevallen ongeveer gelijk zijn, zijn de drempelwaarden zeer verschillend.

In geval No. 11 is de drempelwaarde 0.237 %, het K/Ca-quotient 1.80. De drempelwaarde is in geval No. 13 even hoog 0.238 %, het K/Ca-quotient daarentegen veel hoger 1.96. Zoo zijn er meerdere gevallen te vergelijken.

In al deze gevallen vinden wij òf gelijke K/Ca-quotienten, zeer verschillende drempelwaarden òf gelijke drempelwaarden, zeer verschillende K/Ca-quotienten. In dit opzicht bestaat er dus geen verband tusschen beide waarden.

Gaat een hooge drempelwaarde gepaard met een hoog K/Ca-quotient, event. lage drempelwaarde met laag K/Ca-quotient?

In geval No. 15 vinden wij een lage drempelwaarde en een hoog K/Ca-quotient. Daarentegen zien wij in geval No. 7 een hooge drempelwaarde samengaan met een laag K/Ca-quotient, in geval No. 3 een hooge drempelwaarde en een normaal K/Ca-quotient.

Uit de bovengenoemde voorbeelden blijkt dus, dat er geen verband bestaat tusschen de verschillende drempelwaarden en de daarbij behoorende K/Ca-quotienten.

Bestaat er een verband tusschen het verschil bloedsuikergehalte—drempelwaarde en het K/Ca-quotient?

We vinden, wanneer wij dit nagaan, evenmin een verband. In geval No. 1 is dit verschil 0.033 %, het K/Ca-quotient 1.75; in geval No. 25 vinden wij een verschil van dezelfde grootte, het K/Ca-quotient is echter 1.97. Vergelijken wij de gevallen No. 6 en No. 15 met elkaar, dan vinden wij de verschillen tusschen bloedsuikergehalte en drempelwaarde resp. 0.014 % en 0.013 %, de K/Ca-quotienten resp. 1.77 en 2.37.

Bestaat bij een en denzelfden patiënt verband tusschen het verschil bloedsuikerwaarde—drempelwaarde en K/Ca-quotient?

Bij zes patiënten ben ik in de gelegenheid geweest eenige malen de drempelwaarde en het K/Ca-quotient te kunnen bepalen. De resultaten waren als volgt:

Geval No. 2:

- op 8-5-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.092 %, K/Ca-quot. 1.93
- „ 16-5-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.009 %, K/Ca-quot. 1.80

Geval No. 3:

- „ 28-8-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.098 %, K/Ca-quot. 1.91
- „ 9-9-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.070 %, K/Ca-quot. 1.84

Geval No. 7:

- „ 25-5-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.130 %, K/Ca-quot. 1.64
- „ 29-5-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.038 %, K/Ca-quot. 1.55

Geval No. 20:

- „ 6-10-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.060 %, K/Ca-quot. 1.80
- „ 17-10-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.040 %, K/Ca-quot. 1.68

Geval No. 21:

- „ 17-4-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.069 %, K/Ca-quot. 2.49
- „ 21-8-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.063 %, K/Ca-quot. 2.37

- op 28-8-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.064 %, K/Ca-quot. 2.37
- „ 5-9-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.031 %, K/Ca-quot. 2.20
- Geval No. 22:
- „ 28-4-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.025 %, K/Ca-quot. 2.17
- „ 30-5-'30 is het verschil bloedsuikerwaarde—
drempelwaarde 0.006 %, K/Ca-quot. 2.04

In deze gevallen zien wij dus, dat met het kleiner worden van het verschil tusschen bloedsuikerwaarde en drempelwaarde het K/Ca-quotient eveneens kleiner wordt. In geval No. 21 zien wij tevens, dat er tusschen de drempelwaarde bij een en denzelfden persoon en het K/Ca-quotient geen verband bestaat. Op 21-8-'30 is de drempelwaarde 0.270 %; op 29-8-'30 daarentegen 0.301 %. Toch is in beide gevallen het K/Ca-quotient gelijk.

Stelt men zich op het standpunt van Zondek wat betreft het verband tusschen K/Ca-quotient en vegetatief zenuwstelsel, dan zou men er toe moeten besluiten dat in laatstgenoemde gevallen het naderen van bloedsuikerwaarde en drempelwaarde tot elkaar, gepaard gaat met een toename van den invloed van den sympathicus ten opzichte van den parasympathicus. Deze quaestie kan hier echter verder buiten beschouwing blijven.

Ik beperk mij ertoe als resultaat van de in dit hoofdstuk besproken bepalingen te vermelden, dat er geen verband tusschen het K/Ca-quotient in het bloedserum en de drempelwaarde voor glucose kan vastgesteld

worden. Wel is waar heb ik bij een zestal daarop onderzochte patiënten kunnen waarnemen, dat een kleiner worden van het verschil tusschen bloedsuikergehalte en drempelwaarde met een afname van het K/Ca-quotient samengaat. Het aantal dezer gevallen is m. i. evenwel te gering om er een algemeene gevolgtrekking uit te kunnen maken.

Zooals ik reeds gezegd heb, bepaalde ik de drempelwaarde en het K/Ca-quotient altijd op hetzelfde tijdstip: de patiënten waren nuchter en hadden de voorafgaande dagen hetzelfde dieet gebruikt. De mogelijkheid echter, dat wij in het eene geval het K/Ca-quotient met een „seuil de début”, in het andere geval met een „seuil terminal” vergeleken hebben, is door dezen maatregel niet uitgesloten. Toch meen ik, dat deze kans niet zoo groot is, wanneer wij denken aan die gevallen, waarin ik gedurende de proef eenige malen het bloedsuikergehalte bepaalde en dit vrijwel constant bleek te zijn.

Alvorens over te gaan tot het volgende hoofdstuk wil ik niet nalaten nog een enkel woord te zeggen over een vraagstuk, dat indirect met mijn onderzoek samenhangt. Zooals ik reeds gezegd heb moest ik bij elken patiënt de constante uréo-sécrétoire bepalen. Het is mij toen opgevallen, dat ik bij sommige patiënten een hooge constante van *A m b a r d* vond, niettegenstaande bij hen nòch anamnestic nòch klinisch eenige aanwijzing bestond omtrent een doorgemaakt of bestaand nierlijden (zie de gevallen Nos. 1, 5, 9, 12, 18 en 25). Ook van een coma of praecoma was in deze gevallen

geen sprake. Bij deze patiënten was het ureumgehalte niet verhoogd (uitgezonderd No. 18), was de bloeddruk normaal en bevatte de urine geen eiwit. In de literatuur heb ik hieromtrent het volgende kunnen vinden:

Fitz (69) heeft bij een groot aantal diabetes-patiënten de nierfunctie nagegaan. Hij vond in de door hem onderzochte gevallen (comateuze en praecomateuze patiënten niet medegerekend) een normaal ureumgehalte van het bloed en een zeer goede uitscheiding van ureum (Maclea n's-index) en chloriden. Hij zegt o.a.: „the urea-index in the majority of cases tended to be normal or abnormally high”.

Joslin (Treatment of diabetes-mellitus 1928, pag. 446) heeft bij 60 diabetes-patiënten de reststikstof van het bloed bepaald en de nierfunctie nagegaan met de phenolsulfophtaleïne-proef. In 31 gevallen vond hij verhoogde reststikstofwaarden en een slechte uitscheiding van de phenolsulfophtaleïne. Het meerendeel van deze patiënten was reeds op gevorderden leeftijd.

De door Labbé (70) op dit gebied verkregen resultaten bij diabetici komen geheel met mijn uitkomsten overeen. Labbé heeft bij 41 diabetes-patiënten (sans dénutrition et avec dénutrition) het ureumgehalte van het bloed en de constante van Ambard bepaald. In 77 % van de gevallen vindt hij een min of meer verhoogde constante van Ambard, wisselend van 0.09—0.18, gepaard gaande met een min of meer verhoogde ureumgehalte van het bloed. Van deze constanten zegt hij: „elles paraissent sans relation aucune avec l'ancienneté de la maladie non plus qu'avec l'âge du malade. Elles ne s'accompagnent pas d'une tension artérielle notablement plus élevée que dans le

même type de diabète non compliqué d'azotaemie. Elles ne coexistent pas habituellement avec les autres signes de néphrite chronique''.

Een verklaring van dit verschijnsel geeft L a b b é niet: „nous n'avons pas encore de données précises sur la condition de son développement''. Ik meende goed te doen aan dit vraagstuk een oogenblik de aandacht te schenken, daar het zich bij mijn onderzoek als vanzelf voordeed.

HOOFDSTUK IV.

„Chez un sujet donné le seuil varie dans le même sens que la glycaemie”, zegt Chabancier. Hij is de eerste geweest die, dank zij de door hem gebruikte methode voor de bepaling van de drempelwaarde, op dit verschijnsel heeft kunnen wijzen.

K n u d F a b e r daarentegen spreekt zich in geheel tegengestelden zin uit; hij meent, dat de drempelwaarde voor elk individu een constante grootheid is.

Hoewel ik in het eerste hoofdstuk reeds over de door K n u d F a b e r ter bepaling van de drempelwaarde gebruikte methode gesproken heb, wil ik er in dit verband nog een enkel woord over zeggen. Hij bepaalt in het verloop eener bloedsuikerkromme het bloedsuikergehalte op het oogenblik, dat er suiker in de urine verschijnt, of op het oogenblik, dat de glucosurie verdwijnt. In het eerste geval hebben wij te maken met den „seuil de début”, in het tweede geval met den „seuil terminal”. De beste methode is volgens K n u d F a b e r echter die, waarbij men gebruik maakt van twee glucose-curven, zoodanig, dat in het eene geval wel, in het andere geval geen glucosurie optreedt. De drempelwaarde ligt tusschen de maxima van deze curven in.

Onverschillig welke van deze methoden men toepast, bepaalt men alleen het moment, waarop suiker in de urine verschijnt, resp. verdwijnt. Op deze wijze te werk

gaande vormt men zich over de drempelwaarde een zeer mechanische voorstelling. Men vestigt den indruk alsof er als 't ware een dam in de nier gelegen is, die bij een bepaalde bloedsuiker-concentratie overloopt. Wil men dit graphisch voorstellen, dan ziet men, dat de lijn van de bloedsuikerwaarden op twee plaatsen gekruist wordt door de lijn van de drempelwaarde, n.l. op het oogenblik dat de glucosurie optreedt en op het oogenblik dat deze verdwijnt. Het volgende schema moge dit verduidelijken.



Volgens deze opvatting ligt dus bij normale personen de drempelwaarde boven de bloedsuikerwaarde. K n u d F a b e r neemt aan, dat de drempelwaarde voor glucose bij normale personen ligt bij 0.180 % (ook J o s l i n, v o n N o o r d e n, M a c l e a n, d e W e s s e l o w en vele anderen geven deze waarde op).

Onwillekeurig dringt zich de vraag op waarom de drempelwaarde bij normale personen bij 0.180 % ligt en welke bewijzen men voor die waarde aanvoert.

Het eenige bewijs, dat m.i. een dergelijke onderstelling wettigt, zou als volgt gebracht moeten zijn: bij normale personen maakt men twee bloedsuikercurven na glucose-belasting. In het eene geval treedt gluco-

surie op en is het bloedsuikergehalte boven 0.180 % gestegen; de tweede curve (na een geringere hoeveelheid glucose) veroorzaakt bij denzelfden patiënt geen glucosurie en in dit geval blijft het bloedsuiker-maximum onder de waarde 0.180 % (vergelijk methode 3 van K n u d F a b e r).

Wanneer men nagaat, wat hieromtrent in de literatuur bekend is, vindt men het volgende. T a y l o r zag na belasting met zeer groote hoeveelheden glucose (zijn proeven deed hij bij 20 gezonde studenten) slechts in één geval een spoor reductie optreden. Hij zegt dan ook: „in the majority of healthy cases there is no limit of assimilation of glucose: glucosuria doesn't occur following the largest possible ingestion of pure glucose”. Tot een dergelijk resultaat komt ook K. M. H a n s e n (18). Zij bepaalde bij een groot aantal gezonde individuen om de 5 minuten het bloedsuikergehalte, nadat zij haar proefpersonen met grootere en minder groote hoeveelheden glucose belast had. Bij haar proeven heeft zij gevonden, dat de hoeveelheid glucose welke men geeft van weinig belang is; na 50, 75, 100 en 150 gram glucose (in enkele gevallen nog meer) zag zij het bloedsuikergehalte bij denzelfden proefpersoon hetzelfde maximum bereiken. Geheel in overeenstemming hiermede zijn de waarnemingen van M a c l e a n (71). De hoogste waarden welke K. M. H a n s e n gevonden heeft waren 0.160 % en 0.180 %. De meesten waren echter lager (0.150 %). In geen van deze gevallen trad glucosurie op.

Bij een collega, die zoo vriendelijk was zich hiervoor beschikbaar te stellen en bij mijzelf, heb ik bloedsuikercurven gemaakt na belasting met 50 en 150 gram

glucose en kom ik tot hetzelfde resultaat. In geen van de proeven trad glucosurie op. De maximale bloedsuikerwaarden na belasting met 50 gram glucose waren resp. 0.138 % en 0.129 %; na belasting met 150 gram glucose resp. 0.146 % en 0.136 %.

Uit de hierboven beschreven resultaten, welke verkregen zijn door normale personen met wisselende hoeveelheden glucose te belasten, blijkt het, dat men bij deze nòch een glykaemie boven 0.180 %, nòch een glucosurie kan veroorzaken.

Wanneer ons de vraag wordt voorgelegd of een patiënt, die glucosurie vertoont, een diabetes-lijder is, maken wij voor het oplossen van die vraag gebruik van een bloedsuikercurve na glucose-belasting. Vinden wij nu, dat het bloedsuikergehalte na $\frac{1}{2}$ uur of $\frac{3}{4}$ uur maximaal gestegen is tot b.v. 0.170 %, om daarna binnen twee uur weer normaal of subnormaal te zijn, en bevat de daarna geloosde urine glucose (de nuchter geloosde urine reduceerde niet) dan nemen wij in zoo een geval aan, dat wij te maken hebben met een geval van renale glucosurie, in bovengenoemd voorbeeld met den cyclischen vorm. Een dergelijke patiënt zal na iedere koolhydraat-bevattende maaltijd een stijging van het bloedsuikergehalte krijgen met als gevolg daarvan glucosurie. In de tusschenperioden is het bloedsuikergehalte lager en is de patiënt suikervrij.

Was in een dergelijk geval het bloedsuikergehalte hooger gestegen, tot b.v. 0.200 %, om daarna te dalen en binnen 2 uur weer de beginwaarde te bereiken, dan spreken we van alimentaire-glucosurie (stijgt het bloedsuikergehalte zeer snel tot zijn maximale waarde, b.v. na $\frac{1}{2}$ uur, en is dit na $1\frac{1}{2}$ uur weer normaal, dan noemt

Maclea n dit een „lagcurve”). Beide gevallen verschillen dus alleen van elkaar door het feit, dat in het 2de geval de maximale bloedsuikerwaarde en de drempelwaarde op een hooger niveau liggen. Hoewel dergelijke glucosuriën door de meeste onderzoekers als volkomen onschuldig worden beschouwd, ziet men er toch een abnormaal verschijnsel in. Hiervoor getuigt het feit, dat men voor deze gevallen zulk een groot aantal namen heeft bedacht, zooals b.v. benigne glucosurie, renale glucosurie, diabetes-renalís (Lépine en Klemperer), diabetes- of glucosuria innocens (Salomon, Rosenfeld), neuro-renale diabetes (Frank), ortho- of normoglykaemische glucosurie (Salén en Nyren).

Peiser (72) neemt aan, dat de drempelwaarde voor glucose bij normale personen gelegen is juist boven het bloedsuikermaximum, dat men verkrijgt na glucosebelasting. Hij zegt o.a.: „..... die Blutzuckerübertrittsschwelle die wir auch als das aglycosurische Maximum der Blutzuckerkurve definieren können.....”. Peiser ontkent dus eveneens, dat bij normale personen de drempelwaarde voor glucose overschreden kan worden. Aangezien de bloedsuikermaxima na glucosebelasting bij normale personen liggen tusschen 0.120 % en 0.180 %, zou dus volgens hem de physiologische variatie-breedte van de drempelwaarde door bovengenoemde getallen gegeven zijn.

Volgens Klein en Heinemann (73) bestaat er bij normale personen geen drempelwaarde voor glucose. Zij hebben n.l. gevonden, dat wanneer men bij normale individuen glucose intraveneus toedient, het bloedsuikergehalte zeer hoog kan stijgen, zonder dat er glucosurie optreedt. In enkele gevallen namen ge-

noemde onderzoekers een bloedsuikerstijging waar tot 0.500 %, zonder dat de daarna geloosde urine suiker bevatte.

Op grond nu van bovengenoemde feiten, waaruit dus blijkt dat het niet mogelijk is om bij normale personen (vooropgesteld, dat men onder zooveel mogelijk physiologische omstandigheden werkt, dus niet zooals de proeven van Hamman en Hirschmann en Mackay verg. hoofdstuk I) na glucose-toediening glucosurie te veroorzaken, meen ik te mogen zeggen, dat het bewijs, waaruit zou volgen, dat de drempelwaarde voor normale individuen bij 0.180 % ligt, nog niet geleverd is. De proefpersonen van Jacobsen, die na glucose-toediening suiker in de urine kregen, behooren m.i. gerangschikt te worden onder de groep van de benigne glucosuriën. De drempelwaarden, welke Nakayama bij normale personen gevonden heeft (0.080 % tot 0.210 %), moeten eveneens in dien zin opgevat worden.

De waarde 0.180 % (volgens Joslin 0.160 %) heeft dus volgens mij alleen betrekking op het door ons aangenomen, op ervaring berustende feit, dat bij normale personen na glucose-belasting (per os) het bloedsuikergehalte hoogstens deze waarde bereikt, evenals door ons aangenomen wordt, dat normaliter het nuchtere bloedsuikergehalte maximaal 0.110 % mag bedragen.

Geheel anders is de zienswijze van Chabanier over de drempelwaarde. Deze onderzoeker toch kon met de door hem uitgedachte methode de drempelwaarde bepalen gedurende het stadium van de glucosurie. Aldus te werk gaande vond hij, dat indien het bloed-

suikergehalte hooger werd, de drempelwaarde eveneens hooger werd; daalde het bloedsuikergehalte, dan daalde ook de drempelwaarde. Men krijgt den indruk zegt Chabaniër: „que tout se passe lorsque la glycaémie s'élève, comme si le seuil courait après elle pour diminuer la déperdition de glucose par le rein”.

Hoe is nu volgens Chabaniër de verhouding bloedsuikergehalte—drempelwaarde bij normale personen? Ik wil een oogenblik verwijzen naar het eerste hoofdstuk, waarin ik gesproken heb over het door Benedict en Osterberg gevonden verschijnsel van „glucuresis”. Zooals ik daar reeds medegedeeld heb, is er een groot aantal onderzoekers, waaronder ook Chabaniër, dat aanneemt, dat de urine normaliter glucose bevat (echter niet aan te toonen met de gebruikelijke reacties). Bezien wij nu de verhouding bloedsuikergehalte—drempelwaarde vanuit dit standpunt, dan ligt de drempelwaarde altijd onder de bloedsuikerwaarde, en wel in die gevallen waarin glucosurie niet met de gebruikelijke reacties aantoonbaar is, liggen beide waarden vlak bij elkaar. Het optreden van glucosurie, aantoonbaar met de gebruikelijke reacties, is volgens Chabaniër het gevolg van het grooter worden van den afstand tusschen bloedsuikergehalte en drempelwaarde (l'excès sur le seuil). Willen wij dit graphisch voorstellen, dan zien wij, dat de lijnen, welke resp. bloedsuikerwaarde en drempelwaarde voorstellen, gaan divergeeren. Daarna, wanneer de glucosurie gaat verminderen, komen beide lijnen weer tot elkander. Schematisch voorgesteld krijgt men dan het volgende:



Bij normale personen nu zal onder alle omstandigheden de drempelwaarde nauw verbonden blijven met het bloedsuikergehalte. Een met de gebruikelijke reacties aan te toonen glucosurie zal dus nooit optreden. Chabancier zegt o.a. hierover: „..... pour nous est normal le type de comportement du seuil qui maintenant la glucosurie à un taux pratiquement négligeable pour toutes les valeurs de la glycaémie, écarte au maximum les possibilités de dépression de cette dernière”.

Kort samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat volgens Knud Faber bij normale personen geen glucosurie optreedt omdat de drempelwaarde niet overschreden wordt; volgens Chabancier omdat de drempelwaarde het bloedsuikergehalte onder alle omstandigheden op den voet volgt.

In het tweede hoofdstuk heb ik reeds de opvattingen van Knud Faber en zijn medewerkers over de drempelwaarde bij renale glucosuriën medegedeeld. Ik wil hier thans de meening van Chabancier over dit onderwerp laten volgen.

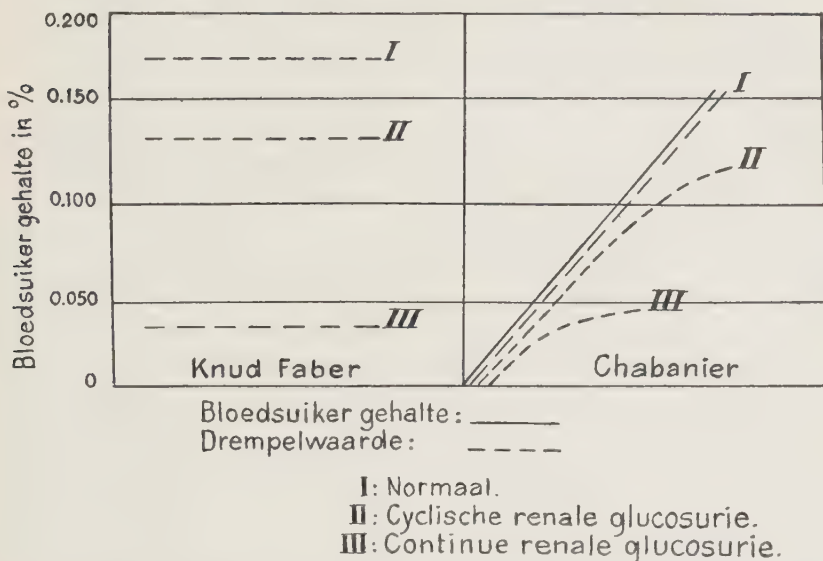
In een geval van cyclische renale glucosurie is volgens Chabancier een plotselinge stijging van het bloedsuikergehalte ten gevolge van een koolhydraat-bevatende maaltijd b.v., voldoende om den afstand tusschen bloedsuikergehalte en drempelwaarde zoodanig te ver-

grooten, dat het optreden van glucosurie het gevolg ervan is: „..... le seuil se déprime et la glucosurie se développe”.

Bij de continue vorm van renale glucosurie zijn de geringste schommelingen van het bloedsuikergehalte reeds voldoende om bloedsuikerwaarde en drempelwaarde van elkander te verwijderen. Deze waarden liggen in bedoelde gevallen dus voortdurend op eenigen afstand van elkander en dientengevolge zal de glucosurie continu zijn. In bovengenoemde gevallen hebben wij te maken met personen, wier koolhydraat-stofwisseling normaal verloopt. Het optreden van glucosurie moet dus in de nier gezocht worden. Chabancier spreekt dan ook in een geval van cyclische renale glucosurie van „type à élément rénal faible”, en in een geval van continue renale glucosurie van „type à élément rénal accentué”. Bij een normale persoon, waarbij bloedsuikerwaarde en drempelwaarde dus nauw verbonden blijven, spreekt hij van „type à élément rénal nul”.

Uit het bovenstaande blijkt dus, dat Chabancier de drempelwaarde beschouwt als een zeer sterk wisselend element. Dit sterk wisselen van de drempelwaarde treedt zoowel op onder normale als onder pathologische omstandigheden. Bij een normaal individu wisselt de drempelwaarde even sterk als het bloedsuikergehalte. Het vraagstuk over het al of niet aanwezig zijn van een drempelwaarde bij 0.180 % bestaat volgens Chabancier dus niet. Knud Faber daarentegen neemt aan, dat ieder individu een vaste drempelwaarde heeft. Deze ligt in het eene geval hooger, in het andere geval lager, maar blijft bij een en denzelfden persoon constant. Bij normale individuen ligt deze waarde bij 0.180 %.

Het volgende schema moge het hierboven uiteen-gezette verduidelijken.



Hoe gedraagt zich nu de drempelwaarde bij diabetici, en door welke factoren kan zij beïnvloed worden?

Om dit na te gaan heb ik bij een viertal patiënten gedurende eenige weken, dagelijks 's ochtends en 's middags altijd op dezelfde uren, de drempelwaarde bepaald. Zodoende kreeg ik een indruk omtrent de veranderingen van de drempelwaarde in den loop van den dag, anders gezegd, in het op en neer gaan van deze met het bloedsuikergehalte. Door nu na eenige dagen of het dieet te veranderen, of insuline toe te dienen, kon ik tevens waarnemen in hoeverre deze factoren de drempelwaarde beïnvloeden. Voordat ik echter overga tot de bespreking van de door mij verkregen resultaten, wil ik eerst een oogenblik stilstaan bij hetgeen ik in de literatuur hieromtrent heb kunnen vinden.

K n u d F a b e r ontkent elken dietetischen invloed op de drempelwaarde: deze is en blijft volgens hem constant! K. M. H a n s e n (18) is dezelfde meening toegedaan: zij zegt o.a. op bladz. 162: „..... the threshold can't be influenced by any known means.....”.

A l l e n e n W i s h a r t (8) hebben bij gedeeltelijk gedepancreatiseerde en daardoor diabetisch geworden honden, den invloed van verschillende dieeten op de drempelwaarde voor glucose nagegaan. Zij hebben waargenomen, dat die honden, waarbij een groot deel van het pancreas weggenomen was en die daardoor zwaar diabetisch geworden waren, in nuchteren toestand een zeer hoog bloedsuikergehalte hadden, zonder dat er echter glucosurie optrad. Op grond hiervan zeggen A l l e n e n W i s h a r t: „as heavy glucosuria always accompanies such values normally, it must be concluded that there is a marked elevation of the sugar-threshold with increasing severity of diabetes”.

Bij een niet diabetischen hond werd subcutaan 3 gram glucose per K.G. lichaamsgewicht ingespoten: het bloedsuikergehalte steeg tot 0.163 % en een lichte glucosurie trad op. Nadat deze hond een week gehongerd had, werd de proef herhaald. Bij een bloedsuikergehalte van 0.238 % trad nu geen glucosurie op. In dit geval had dus het hongeren een duidelijken invloed op de drempelwaarde uitgeoefend. Een andere hond daarentegen, lijdende aan ernstige diabetes, vertoonde, na zes weken lang een vetrijk dieet te hebben gehad, bij een bloedsuikergehalte van 0.256 % geen glucosurie. Nadat deze hond vijf dagen gevestigd had, bevatte de urine bij een bloedsuikergehalte van 0.156 % glucose. Uit dit experiment volgt, dat vetten de

drempelwaarde voor glucose verhoogen. Onder invloed van het hongeren is in dit geval, in tegenstelling dus met het vorige, een daling van de drempelwaarde opgetreden. Het is dus niet onwaarschijnlijk, dat de invloed, welke het hongeren op de drempelwaarde uitoefent, voor een deel afhankelijk is van het voor de honger-periode gegeven dieet.

Uit het feit, dat bij ernstige gevallen van diabetes, gepaard gaande met hooge bloedsuikerwaarden, hooge drempelwaarden gevonden worden, meenen genoemde onderzoekers te mogen zeggen, dat de hyperglykaemie zelf de drempelwaarde beïnvloedt, en wel zoodanig, dat deze hooger wordt naarmate het bloedsuikergehalte stijgt. Voor deze opvatting pleit ook het volgende door hun gedane experiment: een gezonde kat krijgt gedurende eenige maanden subcutaan glucose-injecties, ten gevolge waarvan dit dier in een zeer slechten algemeen toestand geraakt. Hoewel het bloedsuikergehalte tot 0.539 % steeg, trad er geen glucosurie op.

Wat betreft den invloed van eiwitten op de drempelwaarde zeggen zij het volgende: „het is niet mogelijk om honden gedurende langeren tijd adequate eiwitdieeten te geven”. Het gevolg hiervan is, dat men deze eiwitdieeten af moet wisselen met een vetrijk-dieet. Doet men dit niet, dan geraken de dieren in een zeer slechten voedingstoestand. Vetrijke dieeten aan den eenen kant, ondervoeding aan den anderen kant, beïnvloeden de drempelwaarde. Hierdoor is het dus onmogelijk een zuiver beeld te krijgen van den invloed, welke de eiwitten op de drempelwaarde uitoefenen. Een verklaring van de door hen langs experimenteelen weg vastgestelde feiten geven Allen en Wishart niet.

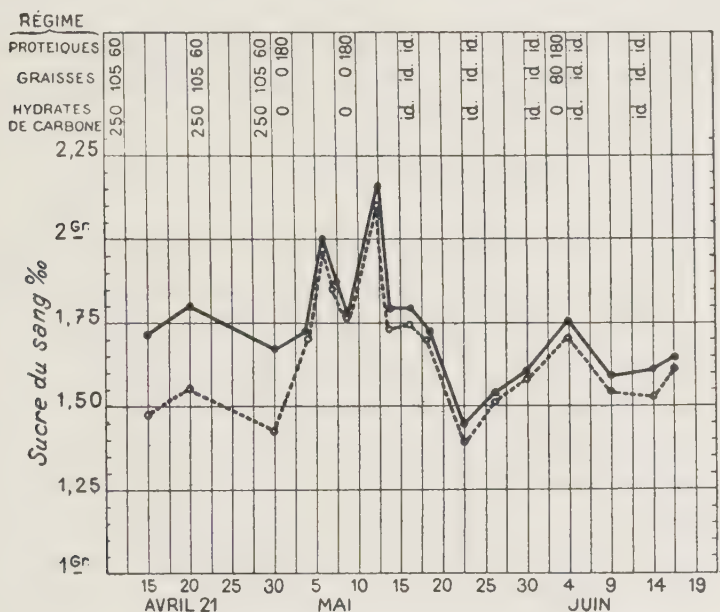
Onder de factoren, welke in staat zijn de drempelwaarde voor glucose te beïnvloeden, noemt Chabaniër in de eerste plaats de hoeveelheid toegediende koolhydraten, en in de tweede plaats de insuline. Wat betreft den invloed van de koolhydraten op de drempelwaarde, zegt Chabaniër o.a. het volgende: „un régime anhydrocarboné rapproche le seuil de la glykaemie, un régime riche en hydrocarbonés l'en éloigne". Na hetgeen ik reeds gezegd heb omtrent het verloop van de drempelwaarde in verband met het bloedsuikergehalte, is dit zeer begrijpelijk. Stijgt het bloedsuikergehalte ten gevolge van koolhydraat-toediening, dan zien wij tevens een stijging optreden van de drempelwaarde, zij het ook dat deze stijging geringer is (zie het schema op bladz. 67).

Onttrekt men echter koolhydraten aan het dieet, dan zien wij het bloedsuikergehalte dalen en zooals uit het schema blijkt, naderen bloedsuikerwaarde en drempelwaarde elkander. Volgens Chabaniër is het nu echter niet zelden, dat men na koolhydraat-onttrekking ziet, dat het bloedsuikergehalte even hoog blijft, ja in sommige gevallen zelfs stijgt, en toch in deze gevallen de drempelwaarde de bloedsuikerwaarde nadert. De drempelwaarde is dus gestegen. Moge de nevenstaande afgebeelde curve (curve No. 11, bladz. 82), welke ik uit het boek van Chabaniër overgenomen heb, dit verduidelijken.

We zien uit deze curve, dat op 20 April bij een dieet bestaande uit koolhydraten 250, vetten 105, eiwitten 60, het bloedsuikergehalte ongeveer 0.180 % is en de daarbij behorende drempelwaarde ongeveer 0.155 %. Op 30 April laat men de koolhydraten uit het dieet weg

en nu zien wij het bloedsuikergehalte stijgen boven 0.200 %, op den voet gevolgd door de drempelwaarde.

Het is bekend, dat indien men een diabetes-patiënt gedurende eenige dagen een dieet geeft, hetwelk geen



koolhydraten bevat, men in vele gevallen de glucosurie ziet verdwijnen. Voegt men daarna geleidelijk weer koolhydraten aan het dieet toe, zelfs meer dan het voorlaatste dieet bevatte, dan treedt in meerdere gevallen geen glucosurie op. Men noemt dit een verhoogde tolerantie voor koolhydraten. In sommige gevallen kan men nu, aldus Chabaniér, deze verhoogde tolerantie met het hierboven beschreven verschijnsel verklaren. In deze gevallen treedt de glucosurie dus niet op, omdat het bloedsuikergehalte ten gevolge van de koolhydraat-onttrekking gedaald is tot het niveau van de drempelwaarde, maar omdat de laatste gestegen is en de op

dezelfde hoogte gebleven bloedsuikerwaarde heeft bereikt.

Als tweede belangrijke factor, welke de drempelwaarde kan beïnvloeden, noemt Chabaniër de insuline. Hij heeft gevonden, en toont dit met curven duidelijk aan, dat insuline de drempelwaarde kan verhoogen. Volgens hem is de invloed van koolhydraat-onttrekking aan het dieet op de drempelwaarde dezelfde als die van insuline, n.l. in beide gevallen treedt een stijging op.

Hoe moet men zich nu voorstellen, dat deze ingrepen eenzelfde invloed op de drempelwaarde uitoefenen? Zoowel het onttrekken van koolhydraten aan het dieet als het toedienen van insuline hebben, aldus Chabaniër, een nivelleerenden invloed op het bloedsuikergehalte. Door deze ingrepen zullen de schommelingen van het bloedsuikergehalte in den loop van 24 uur geringer zijn. Chabaniër heeft nu kunnen aantonen, dat deze schommelingen van het bloedsuikergehalte van invloed zijn op de drempelwaarde en wel op de volgende wijze. Bij een ernstigen diabetes-patiënt bepaalde Chabaniër in nuchteren toestand het bloedsuikergehalte en de drempelwaarde. De gevonden waarden waren resp. 0.287% en 0.157 %. De schommelingen, welke het bloedsuikergehalte gedurende den voorafgaanden dag en nacht vertoond had, waren zeer aanzienlijk. De volgende dagen hield de patiënt hetzelfde dieet, maar kreeg tevens eenige insuline-injecties. De schommelingen van het bloedsuikergehalte werden minder en de 24 uur later 's ochtends in nuchteren toestand gevonden bloedsuiker- en drempelwaarde waren resp. 0.289 % en 0.238 %. In de daaropvolgende 24 uur ver-

toonde het bloedsuikergehalte zeer geringe wisselingen en de 's ochtends nuchter gevonden bloedsuiker- en drempelwaarde waren resp. 0.280 % en 0.260 %. De drie aldus gevonden bloedsuikerwaarden liggen vrij dicht bij elkaar, de drempelwaarden daarentegen verschillen aanzienlijk. Het verschil tusschen bloedsuikerwaarde en drempelwaarde was het grootste (0.130 %) op den ochtend, welke vooraf was gegaan door een periode, waarin het bloedsuikergehalte de grootste wisselingen vertoond had. Aan de hand van twee andere curven toont hij eenzelfde invloed op de drempelwaarde aan, welke het gevolg is van koolhydraatonttrekking aan het dieet. De conclusie, welke Chabaniër uit deze waarnemingen trekt, luidt als volgt: „la restriction hydrocarbonée et la médication insulinaire agissent d'une manière identique et par un mécanisme identique sur les rapports du seuil et de la glycaémie. Ce mécanisme ne consiste pas purement et simplement dans l'abaissement du taux du glucose sanguin que ces médications sont susceptibles d'entraîner (puisque cet abaissement est loin d'être la règle) mais dans le nivellement qu'elles déterminent des variations nycthémériques de la glycaémie”.

Uit deze waarnemingen volgt dus, dat er een verband bestaat tusschen de wisselingen van het bloedsuikergehalte en de doorlaatbaarheid van de nier voor suiker. Ik kom later op deze quaestie nog terug.

Op welke wijze echter genoemde bloedsuikerschommelingen de permeabiliteit van de nier ten opzichte van glucose beïnvloeden, laat Chabaniër in het midden.

Umberto Speranza (74) heeft den invloed

van koolhydraat-onttrekking en insuline-toediening op de drempelwaarde (bepaald volgens Chabancier) nagegaan en komt tot hetzelfde resultaat als Chabancier.

Genichiro (42) heeft eveneens den invloed van insuline op de drempelwaarde bestudeerd en komt tot het volgende resultaat. Na de eerste insuline-injectie ziet men niet zelden een daling van de drempelwaarde optreden; daarna echter treedt een stijging op. Deze stijging is wisselend, treedt bij sommige diabetici eerder op, bij anderen later en is in het eene geval duidelijker dan in het andere. De verklaring, welke bovengenoemde onderzoeker hiervoor geeft is de volgende: insuline veroorzaakt een stijging van het adrenalinegehalte van het bloed. Adrenaline nu verhoogt de drempelwaarde voor glucose (Nakayama, Pollak e.a.); de stijging van de drempelwaarde na insuline-toediening is door deze adrenaline-toename in het bloed te verklaren. Dat na de eerste insuline-injectie de drempelwaarde daalt, komt volgens hem omdat wij dan te maken hebben met de directe werking van de insuline; de hyperadrenalinaemie treedt pas later op.

Kempmann en Clauditz (75) zeggen over den invloed van insuline op de drempelwaarde o.a.: „Insulin setzte einige Malen, jedoch nicht regelmässig, die Zuckerempfindlichkeit der Diabetikernieren herab, d. h. die Nierenschwelle herauf”.

Ik wil nu overgaan tot de bespreking van de resultaten, welke ik bij eenige diabetes-patiënten verkregen heb. Zooals ik reeds medegedeeld heb, bepaalde ik bij deze patiënten 's ochtends en 's middags altijd op hetzelfde uur de drempelwaarde. 's Ochtends duurde de

proef 30 minuten en waren de patiënten nuchter; 's middags duurde de proef 15 minuten (in enkele gevallen echter 30 minuten). De patiënten kregen elken dag op precies hetzelfde uur hunne maaltijden. Aldus te werk gaande heb ik den invloed van dieet-veranderingen en van insuline op de drempelwaarde nagegaan. Drie patiënten, die ik op deze wijze gedurende eenige weken geobserveerd heb, zijn reeds in het tweede hoofdstuk genoemd. Ik verwijs dan ook voor de klinische gegevens van deze patiënten naar de door mij gegeven ziektegeschiedenissen in genoemd hoofdstuk. De gevonden bloedsuiker- en drempelwaarden heb ik voor iederen patiënt afzonderlijk in een tabel vereenigd, en de waarden die mij in dit verband belangrijk toeschenen, in curven gebracht. In die gevallen, waarin de reacties van Nylander of Fehling negatief waren, heb ik, zooals uit de curven te zien is, in navolging van Chabancier aangenomen, dat de drempelwaarde direct onder de bloedsuikerwaarde ligt. In de tabellen heb ik die gevallen aangeduid met F— (reactie van Fehling negatief).

De eerste patiënte, bij wie ik gedurende eenige weken de drempelwaarde heb bepaald, is Mej. Zw. (geval No. 25, Hoofdstuk II). Op 15-11-'30 werd patiënte in de kliniek opgenomen; op 17-11-'30 heb ik voor het eerst de drempelwaarde bij haar bepaald (zie Hoofdstuk II). Ik gaf haar toen een dieet bestaande uit K.H. 105, E. 65, V. 160 en bepaalde, zooals uit de tabel duidelijk wordt, gedurende eenige dagen bij dit dieet de drempelwaarde. Het verdere verloop van dit onderzoek volgt uit deze tabel.

TABEL I.

Datum.	Dieet.			Bloedsui- ker geh.	Drempel- waarde.	Bloedsui- ker geh.	Drempel- waarde.	Insuline.
	KH.	E.	V.					
				8 u. 30—9 uur.		5 uur—5 u. 15.		
18-11-30	105	65	160	0.255 °/.	0.216 °/.	0.289 °/.	0.245 °/.	
19-11-30	"	"	"	0.228 °/.	0.187 -/.	0.289 °/.	0.244 °/.	
20-11-30	"	"	"	0.260 °/.	0.223 °/.	0.306 °/.	0.270 °/.	
21-11-30	"	"	"	0.235 °/.	0.201 °/.	0.238 °/.*	0.220 °/.	
22-11-30	"	"	"	0.246 °/.	0.211 °/.	0.289 °/.	0.244 °/.	
24-11-30	0	119	120	0.266 °/.	0.238 °/.	0.200 °/.	0.199 °/.	F.—
25-11-30	"	"	"	0.216 °/.	0.215 °/.	0.166 °/.	0.165 °/.	F.—
26-11-30	"	"	"	0.188 °/.	0.187 °/.	0.179 °/.	0.178 °/.	F.—
27-11-30	"	"	"	0.194 °/.	0.193 °/.	0.168 °/.	0.167 °/.	F.—
28-11-30	"	"	"	0.183 °/.	0.182 °/.	0.128 °/.	0.127 °/.	F.—
29-11-30	"	"	"	0.171 °/.	0.170 °/.	0.157 °/.	0.156 °/.	F.—
1-12-30	"	"	"	0.149 °/.	0.148 °/.	0.114 °/.	0.113 °/.	F.—
2-12-30	20	119	120	0.166 °/.	0.165 °/.	0.147 °/.	0.146 °/.	F.—
3-12-30	40	123	121	0.171 °/.	0.170 °/.	0.181 °/.	0.180 °/.	F.—
4-12-30	63	112	105	0.186 °/.	0.185 °/.	0.210 °/.	0.198 °/.	
5-12-30	87	76	110	0.187 °/.	0.186 °/.	0.212 °/.	0.199 °/.	
6-12-30	105	65	160	0.198 °/.	0.197 °/.	0.215 °/.	0.205 °/.	
8-12-30	"	"	"	0.155 °/.	0.154 °/.	0.190 °/.	0.170 °/.	10 E om 11.30
9-12-30	"	"	"	0.135 °/.	0.134 °/.	0.197 °/.	0.196 °/.	20-5-10 E
10-12-30	"	"	"	0.127 °/.	0.126 °/.	0.194 °/.	0.193 °/.	" "
11-12-30	"	"	"	0.136 °/.	0.135 °/.	0.195 °/.	0.194 °/.	" "
12-12-30	"	"	"	0.121 °/.	0.120 °/.	0.190 °/.	0.189 °/.	" "
13-12-30	"	"	"	0.113 °/.	0.112 °/.	0.185 °/.	0.184 °/.	" "
15-12-30	"	"	"	0.114 °/.	0.113 °/.	0.207 °/.	0.206 °/.	geen insul.
16-12-30	"	"	"	0.116 °/.	0.115 °/.	0.155 °/.	0.154 °/.	" "
22-12-30	"	"	"	0.122 °/.	0.121 °/.	0.196 °/.	0.195 °/.	" "
29-12-30	"	"	"	0.237 °/.	0.236 °/.	—	—	" "

* Heeft om 3 u. 30 niet gegeten.

Curve I.

Bloedsuiker gehalte: —
Drempelwaarde: ---

DIEET.
KH: 105
E: 65
V: 160

KH: 80
E: 119
V: 120

KH: 87
E: 76
V: 110

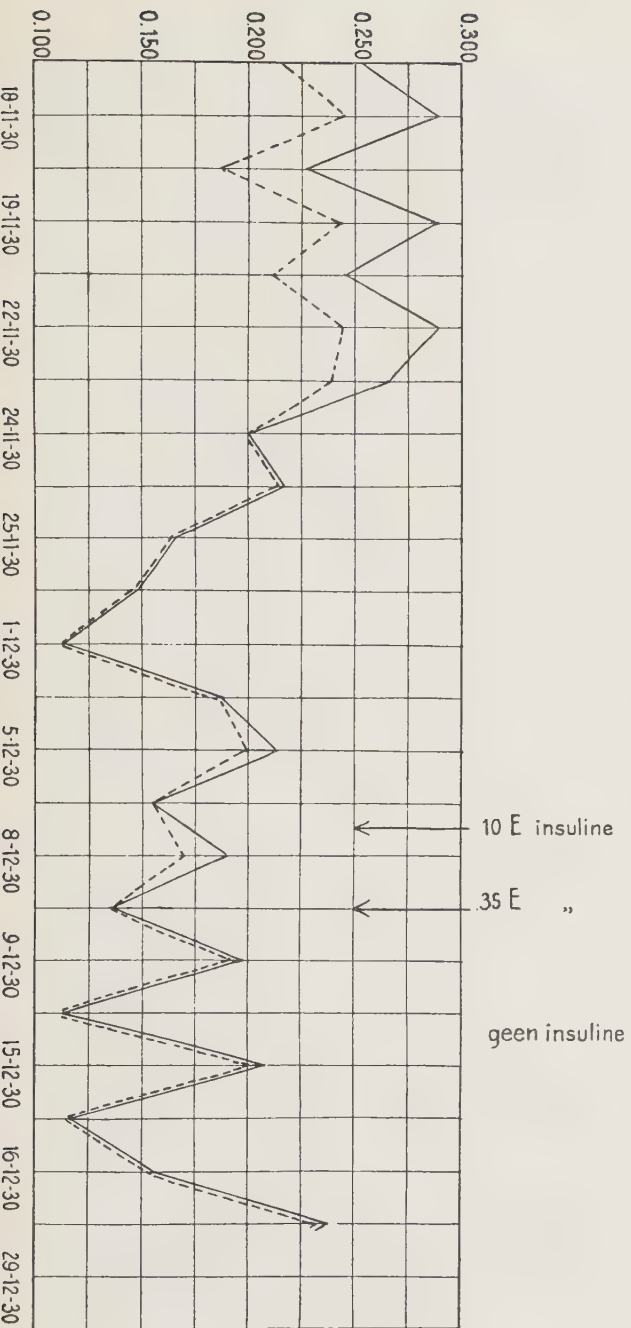
KH: 105
E: 65
V: 160

idem
idem
idem

idem
idem
idem

idem
idem
idem

idem
idem
idem



We zien uit de tabel en uit de curve, dat deze patiënte de eerste dagen na de opname een hoog bloedsuikergehalte vertoont, gepaard gaande met een duidelijke glucosurie. Ook zien wij de drempelwaarde op en neer gaan met het bloedsuikergehalte; gelijke bloedsuikerwaarden gaan gepaard met gelijke drempelwaarden (zie o.a. de middag-waarden op 18, 19 en 22 November). De 21ste November heeft patiënte ten gevolge van een misverstand om 3 u. 30 niet gegeten. Het bloedsuikergehalte is 'smiddags ongeveer even hoog als 's ochtends, 0.238 % en 0.235 %, de drempelwaarden verschillen daarentegen aanzienlijk, 0.220 % en 0.201 %. Dit verschil in drempelwaarde kunnen wij verklaren met het verschijnsel van de „seuil de début” en de „seuil terminal”, indien wij aannemen, dat de ochtend-bepaling geschiedde in een periode, waarin het bloedsuikergehalte aan het dalen was, de middag-bepaling daarentegen samenviel met een stijgende phase van het bloedsuikergehalte. Later kom ik hier nog op terug.

We zien hieruit, dat hetgeen ik in hoofdstuk II over de drempelwaarde gezegd heb, ook geldt voor een en denzelfden patiënt: een drempelwaarde of een bloedsuikerwaarde zonder meer zeggen niets omtrent den ernst van de glucosurie, welke de patiënt op dat oogenblik vertoont.

Op 24-11-'30 krijgt patiënte een dieet, hetwelk geen koolhydraten bevat. In tegenstelling met hetgeen Chabaniër bij zijne patiënten waargenomen heeft, zien wij het bloedsuikergehalte dalen en op 25-11-'30 ligt de bloedsuikerwaarde vlak boven de drempelwaarde. Toevoeging van koolhydraten aan het dieet

(op 2-12-'30) gaat gepaard met een stijging van het bloedsuikergehalte. Op 5-12-'30 bevat het dieet 87 K. H. en zien wij, dat 's ochtends bloedsuikerwaarde en drempelwaarde vlak bij elkaar liggen: 's middags echter blijkt de drempelwaarde minder gestegen te zijn dan het bloedsuikergehalte (vergl. het schema op bladz. 67). Het gevolg hiervan was het optreden van glucosurie, aan te toonen met de reacties van Fehling of N y l a n d e r. Omtrent den invloed nu, welke het koolhydraat-vrije dieet op de drempelwaarde heeft uitgeoefend, kunnen wij in dit geval niet veel zeggen. Een juist oordeel hieromtrent zou geoorloofd zijn geweest, indien het bloedsuikergehalte na K. H.-toediening weer de begin-waarden (zooals b.v. op 18-11-'30) had bereikt. In dat geval zou een eventueele stijging van de drempelwaarde aan te toonen zijn geweest. Hoogstens zou men, op grond van het feit dat op 5-12-'30 een bloedsuikerwaarde van 0.212 % gepaard ging met een duidelijke glucosurie (in tegenstelling met de ochtend-waarde op 25-11-'30) kunnen vermoeden, dat een verandering van de drempelwaarde en wel een stijging, zooals C h a b a n i e r die bij zijne patiënten heeft waargenomen, in dit geval zeer onwaarschijnlijk is.

Op 8-12-'30 krijgt patiënte 's ochtends om half 12, 10 eenheden insuline (L e o) en vond ik 's middags het bloedsuikergehalte 0.190 %, de drempelwaarde 0.170 %. Vergelijken wij deze waarde met die, welke ik op 5 December 's ochtends gevonden heb, dan zien wij, dat op 8 December de drempelwaarde veel lager ligt, niettegenstaande de bloedsuikerwaarden ongeveer gelijk zijn (0.186 % en 0.190 %). De volgende dagen krijgt

patiënte dagelijks 35 eenheden insuline en is het bloedsuikergehalte 's middags ongeveer even hoog als op 8 December; de drempelwaarden daarentegen liggen veel hoger. Deze veranderingen van de drempelwaarde n.l. eerst een daling en daarna een stijging, meen ik te mogen toeschrijven aan den invloed van de insuline zooals Genichiro die beschreven heeft. Tot en met 14 December krijgt patiënte 35 eenheden insuline per dag; het bloedsuikergehalte vertoont elken dag ongeveer gelijke schommelingen. Op 15 December wordt de insuline weggelaten en is het bloedsuikergehalte 's middags 0.207 %; glucosurie trad niet op. Ik verwachtte nu, dat het bloedsuikergehalte in den loop van de volgende dagen geleidelijk aan zou stijgen, waardoor eene eventueele nawerking van insuline (en wel een blijvende verhooging) op de drempelwaarde aan het licht zou komen. Nu deed zich echter het merkwaardige verschijnsel voor, dat het bloedsuikergehalte geen stijging vertoonde, maar 's ochtends wisselde van 0.114 %—0.120 %, 's middags van 0.155 %—0.175 % (korthedshalve heb ik deze waarden niet in de tabel weergegeven). Op 22 December was het bloedsuikergehalte 's middags 0.196 % en verwachtte ik van af dien dag een regelmatige stijging te zullen waarnemen. Dit was echter niet het geval. De volgende dagen was het bloedsuikergehalte lager en schommelde 's middags tusschen de waarden 0.160 % en 0.175 %. Op 29 December werd patiënte ontslagen; de op dien morgen gevonden bloedsuikerwaarde was 0.236 %; de urine reduceerde niet. Op 21-11-'30 ging een even hoog bloedsuikergehalte gepaard met een duidelijke glucosurie, waaruit dus volgt, dat de door insuline veroor-

zaakte verhooging van de drempelwaarde is blijven bestaan, niettegenstaande geen insuline-injecties meer werden gegeven.

Uit hetgeen ik bij deze patiënte heb waargenomen, meen ik te mogen zeggen, dat de drempelwaarde bij een en denzelfden diabetes-patiënt zeer wisselend is en dat insuline de drempelwaarde kan beïnvloeden. En wel zagen wij bij deze patiënte ten gevolge van insuline-toediening eerst een daling en daarna een stijging van de drempelwaarde optreden. Tevens leert ons dit geval, dat een zeer korte insuline-therapie (gedurende 6 dagen) de K.H.-stofwisseling belangrijk kan verbeteren. Patiënte kreeg toch vanaf 15 December hetzelfde dieet als bij opname. Dat deze verbetering niet van korten duur behoeft te zijn blijkt wel uit het feit, dat, toen ik haar na bijna 2 maanden weer terugzag, het bloedsukergehalte nuchter 0.114 % bedroeg en de 24-uurs urine geen suiker bevatte.

De tweede patiënte, bij wie ik gedurende eenige weken de drempelwaarde bepaald heb, is eene vrouw van 63 jaar (gewicht 78.5 K.G., lengte 1.48 M.). Zij is sedert 1924 lijdende aan diabetes. In den loop van de laatste jaren is zij afwisselend klinisch en poliklinisch behandeld. Zij houdt zich niet aan haar dieet, eet alleen geen zoetigheden meer. Insuline wil zij niet hebben omdat haar dit te kostbaar is. Op 12-1-'31 wordt zij in de kliniek opgenomen, omdat zij weer klachten heeft over dorst, polyurie en pruritus vulvae. In haar familie komt geen diabetes voor. Lichamelijk onderzoek levert geen bijzonderheden op. Bloeddruk 155/90;

urine: reductie positief, eiwit negatief. Op 16-1-'31 gaf ik haar een dieet, bestaande uit K. H. 72, E. 52, V. 104. Zooals uit de tabel en uit de curve duidelijk wordt, zijn de schommelingen van bloedsuikergehalte en drempelwaarde vrij regelmatig. Bij deze patiënte heb ik nu den invloed van een honger-periode op de drempelwaarde nagegaan. Vanaf 27-1-'31 kreeg patiënte hiertoe per dag 600 gram $3 \times$ afgekookte groenten, thee, koffie, een glas roode wijn en verder spuitwater of water. We zien, dat het bloedsuikergehalte gaat dalen en de drempelwaarde nadert. Op 29-1-'31, de laatste hongerdag, liggen bloedsuikerwaarde en drempelwaarde vlak bij elkaar. Den 30sten Januari gaf ik haar een dieet, hetwelk 112 K. H., 62 E. en 112 V. bevatte, in de hoop, dat het bloedsuikergehalte dezelfde hoogte bereiken zou als bij haar opname. Zooals wij uit de tabel en uit de curve kunnen zien, is een dergelijke stijging opgetreden. Nu had ik dus een goede maatstaf om de drempelwaarden voor en na de honger-periode te vergelijken, en hieruit conclusies te trekken omtrent den invloed van het hongeren op de drempelwaarde. Wanneer men het bloedsuikergehalte en de daarbij behorende drempelwaarde op 31 Januari 's ochtends vergelijkt met de waarden, welke ik op 16 Januari 's ochtends gevonden heb, ziet men, dat het bloedsuikergehalte op die dagen ongeveer gelijk is (0.164 % en 0.168 %); de drempelwaarden verschillen echter belangrijk en zijn resp. 0.143 % en 0.126 %. Vergelijken wij de gevonden middagwaarden op 31 Januari met de middagwaarden op 20 en 21 Januari, dan zien wij een dergelijke verandering van de drempelwaarde. Op 20, 21 en 31 Januari toch zijn de bloedsuikerwaarden

0.202 %, de resp. drempelwaarden 0.161 %, 0.160 % en 0.178 %. Ik meen in dit geval dan ook te mogen zeggen, dat de honger-periode een duidelijken invloed op de drempelwaarde heeft uitgeoefend en wel dat deze hooger is geworden.

In de daarop volgende dagen heb ik bij deze patiënte den invloed van insuline op de drempelwaarde nagegaan. Op 3 Februari krijgt zij bij hetzelfde dieet 20 eenheden insuline; op 4 Februari laat ik haar 10 eenheden meer geven. Op 5 Februari bepaal ik bij haar 's ochtends en 's middags de drempelwaarde. Vergelijken wij deze ochtend-waarden met die welke ik op 21 Januari gevonden heb, dan zien wij, dat de drempelwaarde op 5 Februari hooger ligt, n.l. 0.171 % tegen 0.144 % op 21 Januari. Vergelijken wij op dezelfde wijze de middag-waarde van 5 Februari met die van 22 Januari, dan vinden wij eveneens dat op 5 Februari 's middags de drempelwaarde hooger ligt (0.193 % tegen 0.179 %).

De beoordeeling van den invloed, welke de insuline uitgeoefend heeft, is in dit geval eenigszins moeilijk. We weten n.l. niet, in hoeverre en hoelang de honger-periode haar invloed kan laten gelden (vergelijk het vorige geval wat betreft den invloed van de insuline). We kunnen dus niet met zekerheid zeggen, dat de insuline in dit geval de drempelwaarde verhoogd heeft. Dat de drempelwaarde door insuline verlaagd zou zijn, kunnen wij echter uitsluiten. Op 6 Februari toch krijgt patiënte geen insuline meer en op 7 Februari 's middags is de drempelwaarde even hoog als op 5 Februari om dien tijd.

Bij de vorige patiënte heb ik de op 21-11-'30 bij haar

gevonden verschillen in drempelwaarde verklaard door aan te nemen, dat wij in het eene geval met een „seuil de début”, in het andere met een „seuil terminal” te maken hebben. Wanneer wij nu eens de drempelwaarden vergelijken, die ik op 2 Februari bij deze patiënte gevonden heb, dan zien wij iets dergelijks. 's Ochtends toch ligt de drempelwaarde lager dan 's middags. Het bloedsuikergehalte is daarentegen 's ochtends hooger en 's middags lager. Dit is in tegenspraak met hetgeen wij gewoon zijn waar te nemen, n.l. een regelmatig op en neer gaan van de drempelwaarde met het bloedsuikergehalte. Roepen wij nu ook in dit geval het verschijnsel van de „seuil de début” en „seuil terminal” te hulp, dan kunnen wij het eigenaardige gedrag van de drempelwaarde bij deze patiënte op 2 Februari ongedwongen verklaren.

TABEL II.

Datum.	Dieet.			Bloedsuiker geh.	Drempel- waarde.	Bloedsuiker geh.	Drempel- waarde.	Insuline.
	KH.	E.	V.					
				8 u. 30—9 uur.		4 u. 30—4 u. 45.		
16-1-31	72	52	104	0.168 °.	0.126 °.	0.209 °.	0.170 °.	
20-1-31	”	”	”	0.181 °.	0.140 °.	0.202 °.	0.161 °.	
21-1-31	”	”	”	0.186 °.	0.144 °.	0.202 °.	0.160 °.	
22-1-31	”	”	”	0.178 °.	0.139 °.	0.211 °.	0.179 °.	
26-1-31	”	”	”	0.194 °.	0.163 °.	0.215 °.	0.181 °.	
27-1-31	0	0	0	0.193 °.	0.161 °.	0.153 °.	0.145 °.	
29-1-31	”	”	”	0.153 °.	0.147 °.	0.150 °.	0.149 °. F—	
31-1-31	112	62	112	0.164 °.	0.143 °.	0.202 °.	0.178 °.	
2-2-31	”	”	”	0.228 °.	0.187 °.	0.222 °.	0.195 °.	
5-2-31	”	”	”	0.187 °.	0.171 °.	0.211 °.	0.193 °.	
7-2-31	”	”	”	0.215 °.	0.189 °.	0.214 °.	0.191 °.	40 E. geen Ins.

Curve II.

Bloedsuiker gehalte: —
Drempelwaarde: ---

DIEET.
KH: 72
E: 52
V: 104

KH: 0
E: 0
V: 0

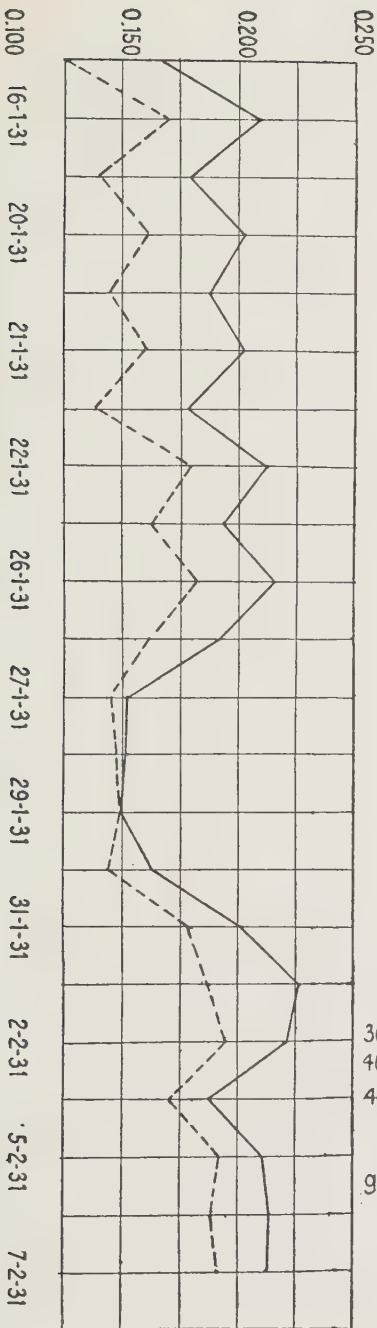
KH: 112
E: 62
V: 112
↓ idem

↓ idem

30 E. ins: 3-2-31
40 E. " : 4-2-31
40 E. " : 5-2-31

KH: 137
E: 62
V: 112
↓ idem

geen ins. 6-2-31



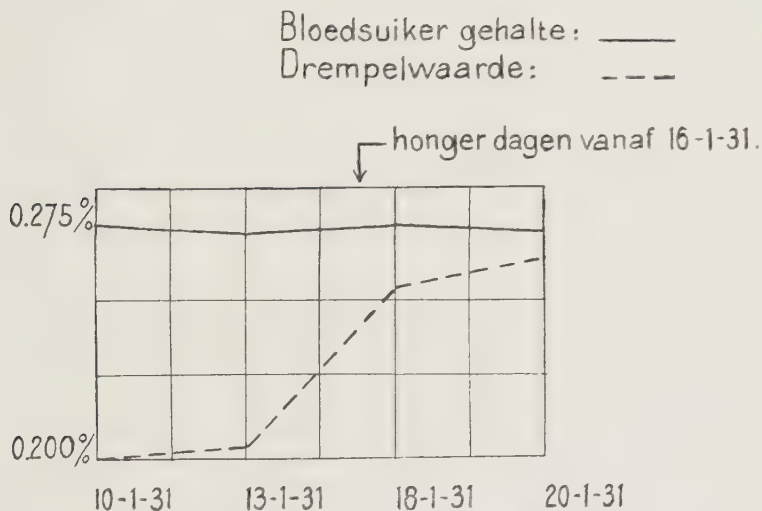
Van de 3de patiënte, die ik in dit verband wil bespreken, heb ik de klinische gegevens reeds medegedeeld in hoofdstuk II, geval No. 21. We hebben hier te maken met een ernstig geval van diabetes bij een jongen man van 20 jaar. Zooals ik in hoofdstuk III medegedeeld heb is deze patiënt op 19-5-'30 geopereerd wegens Morbus Basedow. Hierdoor is hij zeer verbeterd en vertoont geen klachten meer in die richting. In Januari 1931 wordt hij weer opgenomen wegens toenemende diabetes-klachten, n.l. dorst, polyurie, vermagering en moeheid. Lichamelijk onderzoek levert geen bijzonderheden op; basaalstofwisseling is normaal.

Op 8-1-'31 kreeg hij het volgende dieet: K.H. 60, E. 60, V. 145; twee dagen later begon ik met het onderzoek naar de drempelwaarde. (Zie tabel III en curve III). We zien, dat het bloedsuikergehalte de eerste dagen groote schommelingen vertoont en dat de drempelwaarde hiermede op en neer gaat. Mijn plan was nu bij dezen patiënt den invloed van een dieet, hetwelk geen K.H. maar zeer veel V. bevatte, op de drempelwaarde na te gaan. Om den overgang tussehen het bestaande- en het vetrijke dieet minder groot te doen zijn, heb ik eerst enkele hongerdagen ingeschakeld. In deze dagen kreeg de patiënt 600 gr. $3 \times$ afgekookte groenten, thee, koffie, een glas roode wijn en verder water of spuitwater. Op 16 Januari begint deze hongerperiode en zien wij, dat het bloedsuikergehalte in den loop van deze dagen zeer geringe schommelingen vertoont. De gemiddelde waarde van het bloedsuikergehalte in dezen tijd ligt echter even hoog als de nuchtere waarde van het bloedsuikergehalte in de vorige periode. Een uitgesproken daling van het

bloedsuikergehalte is niet opgetreden. Welke veranderingen hebben er nu ten opzichte van de drempelwaarde plaats gevonden?

Curve III^a

Nuchter gevonden bloedsuiker- en drempelwaarde, vóór en gedurende de hongerperiode.



Beschouwen wij hiertoe curve III^a. Deze curve laat ons zeer duidelijk het verschijnsel zien waarop Chabancier de aandacht heeft gevestigd, n.l. dat K. H.-onttrekking aan het dieet een stijging van de drempelwaarde ten gevolge kan hebben. Bij dezen patiënt zien wij, dat het bloedsuikergehalte op dezelfde hoogte is gebleven, de drempelwaarde daarentegen belangrijk is gestegen. In curve III^a heb ik de op 12 en 19 Januari gevonden bloedsuiker- en drempelwaarden niet opge-

nomen, omdat deze waarden iets hooger liggen en daardoor het beeld van de op gelijke hoogte gebleven bloedsuikerwaarden voor en gedurende het hongeren minder duidelijk zou zijn geworden. Toch zien wij uit deze getallen eveneens dat de drempelwaarde gestegen is. De bloedsuikerwaarden op deze dagen zijn 0.284 %, de resp. drempelwaarden daarentegen 0.233 % en 0.273 %.

Na deze hongerdagen krijgt de patiënt een dieet, rijk aan vetten. Het bloedsuikergehalte en de drempelwaarde gaan weer duidelijke schommelingen vertoonen. Op 24 Januari wordt den patiënt het begin-dieet weer gegeven. Ook in deze periode valt een stijging van de drempelwaarde waar te nemen, niettegenstaande het bloedsuikergehalte sterk wisselt. Op 21-1-'31 is de drempelwaarde 's ochtends 0.270 % bij een bloedsuikergehalte van 0.304 %. Vergelijken wij deze waarde met die, welk ik op 15 en 16 Januari 's ochtends gevonden heb, n.l. 0.238 % en 0.241 %, dan blijkt hieruit, dat de drempelwaarde gestegen is. Vergelijken wij evenzoo de middagwaarde op 28-1-'31 met die, welke op 12-1-'31 's middags gevonden werd en de ochtendwaarden op 28-1-'31 met de ochtendwaarden op 13-1-'31. Uit deze vergelijkingen volgt, dat, niettegenstaande het bloedsuikergehalte groote schommelingen vertoont, toch een stijging van de drempelwaarde is opgetreden. Bij dezen patiënt hebben wij dus zeer duidelijk den invloed van K. H.-onttrekking aan het dieet op de drempelwaarde kunnen nagaan. Geheel in overeenstemming met de waarnemingen van Chabanyer zien wij, dat een duidelijke stijging van de drempelwaarde is opgetreden.

In de daaropvolgende periode vinden wij, gedurende

een zeer vetrijk dieet, eveneens een verhooging van de drempelwaarde, niettegenstaande het bloedsuikergehalte sterke schommelingen vertoont. Naar aanleiding van de proeven van Allen en Wishart (zie bladz. 70) zouden wij deze stijging aan den invloed van de vetten mogen toeschrijven.

Vergelijken wij echter de drempelwaarden van deze laatste periode met die, welke wij gedurende de hongerdagen gevonden hebben, dan moeten wij tot een relatieve daling van de drempelwaarde besluiten. Op 20 Januari is de drempelwaarde 's ochtends 0.265 % en het bloedsuikergehalte 0.274 %. Den volgenden ochtend vinden wij een bloedsuikergehalte van 0.304 %, gepaard gaande met een ongeveer even hoog liggende drempelwaarde als den vorigen dag, n.l. 0.270 %. Op deze wijze beschouwd zouden de vetten de drempelwaarde verlagen. Dit is in overeenstemming met hetgeen Chabaniër over den invloed van vetten op de drempelwaarde zeide. Mij lijkt het echter juister om de tengevolge van dieet-wijzigingen opgetreden veranderingen van de drempelwaarde te vergelijken met die waarden, welke men gevonden heeft gedurende de periode, waarin de patiënten een gemengd dieet hadden. Naar de op deze wijze verkregen resultaten beoordeele men den invloed van de verschillende ingrepen op de drempelwaarde.

De laatste van de door mij op deze wijze onderzochte patiënten is een jongen van 17 jaar (zie geval No. 6, Hoofdstuk II). Ik heb toen reeds gezegd, dat deze patiënt een combinatie van diabetes-mellitus en renale glucosurie vertoonde.

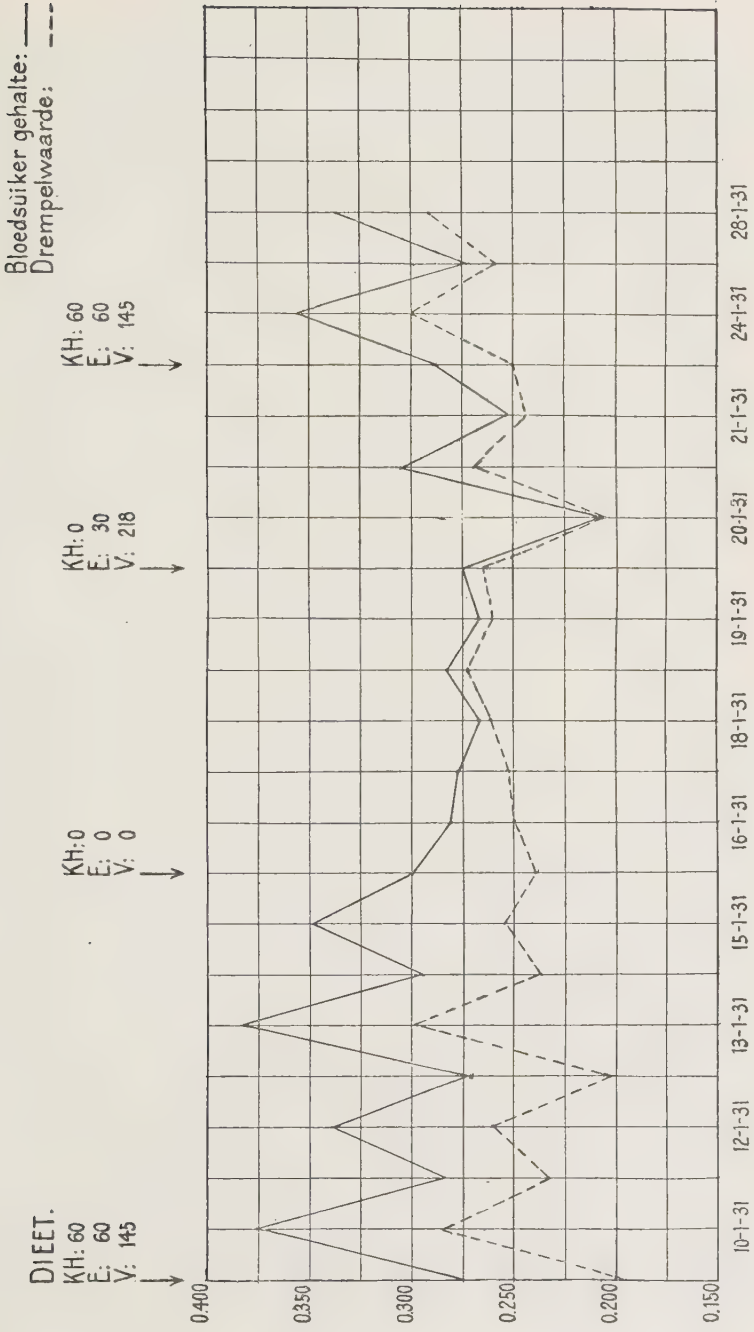
Voigt (76) beschrijft een patiënt van 38 jaar, die

TABEL III.

Datum.	Dieet			Bloedsuiker geh.	Drempel- waarde	Bloedsuiker- geh.	Drempel- waarde
	KH.	E.	V.				
				8 u. 30—9 uur.		4 u. 30—4 u. 45.	
10-1-31	60	60	145	0.276 ‰	0.198 ‰	0.376 ‰	0.285 ‰
11-1-31	"	"	"	0.293 ‰	0.239 ‰	0.349 ‰	0.255 ‰
12-1-31	"	"	"	0.284 ‰	0.233 ‰	0.339 ‰	0.261 ‰
13-1-31	"	"	"	0.272 ‰	0.202 ‰	0.383 ‰	0.298 ‰
15-1-31	"	"	"	0.295 ‰	0.238 ‰	0.349 ‰	0.255 ‰
16-1-31	0	0	0	0.300 ‰	0.241 ‰	0.281 ‰	0.250 ‰
17-1-31	"	"	"	0.281 ‰	0.250 ‰	0.235 ‰	0.225 ‰
18-1-31	"	"	"	0.276 ‰	0.254 ‰	0.268 ‰	0.261 ‰
19-1-31	"	"	"	0.284 ‰	0.273 ‰	0.266 ‰	0.260 ‰
20-1-31	0	30	218	0.274 ‰	0.265 ‰	0.206 ‰	0.205 ‰ F.—
21-1-31	"	"	"	0.304 ‰	0.270 ‰	0.254 ‰	0.244 ‰
22-1-31	"	"	"	0.312 ‰	0.282 ‰	0.272 ‰	0.265 ‰
23-1-31	"	"	"	0.290 ‰	0.260 ‰	0.291 ‰	0.274 ‰
24-1-31	60	60	145	0.289 ‰	0.250 ‰	0.355 ‰	0.300 ‰
25-1-31	"	"	"	0.324 ‰	0.276 ‰	0.421 ‰	0.353 ‰
28-1-31	"	"	"	0.273 ‰	0.258 ‰	0.337 ‰	0.292 ‰

duidelijk diabetes-klachten had. Bij opname bedroeg het bloedsuikergehalte van dezen patiënt 0.626 ‰. Onder invloed van de ingestelde therapie daalde dit tot 0.090 ‰. Niettegenstaande deze lage bloedsuikerwaarde bleef de urine glucose bevatten. Naar aanleiding van dit geval, dat dus eveneens een combinatie van diabetes-mellitus en renale glucosurie was, legt Voigt nog eens den nadruk op het belang van bloedsuikerbepalingen. Laat men zich bij de behandeling, wat betreft de toe te dienen hoeveelheid insuline alleen leiden door het suikergehalte van de urine, dan loopt men de kans gevaarlijke hypoglykaemieën te veroorzaken.

Curve III.



Currau en Mills (77) beschrijven eveneens een patiënt met diabetes-mellitus, die tevens het verschijnsel van renale glucosurie vertoonde.

De door mij onderzochte patiënt had bij opname op 27-11-'30 sinds drie weken klachten over dorst, polyurie, moeheid en vermagering. Hij vertelde dat zijn vader 12 jaar geleden aan suikerziekte overleden was.

Op 29-11-'30 maakte ik bij hem een bloedsuikercurve na glucosebelasting. Dit onderzoek leverde het volgende resultaat op:

Bloedsuikergeh. 9 uur: 0.108 % (nuchter, daarna 50 gr. glucose in 500 cc. thee).

9.15	: 0.139 %
9.30	: 0.198 %
9.45	: 0.228 %
10.00	: 0.276 %
10.15	: 0.299 %
10.30	: 0.285 %
11.00	: 0.276 %
11.30	: 0.232 %

Deze curve toont duidelijk aan, dat wij met een diabetes-patiënt te maken hebben. Ik gaf hem vanaf 1 December een dieet bestaande uit K. H. 105, E. 65, V. 160. Uit tabel No. IV en curve No. IV zien wij, dat het bloedsuikergehalte en de drempelwaarde bij dit dieet 's ochtends zeer laag zijn. Daar ik vermoedde, dat deze patiënt tevens een renale glucosurie zou hebben, liet ik hem, om zekerheid hieromtrent te krijgen, drie dagen hongeren. Op 10-12-'30 begint deze honger-periode en krijgt hij het bekende dieet, bestaande uit 600 gr. 3 × afgekookte groenten, thee,

koffie, een glas roode wijn en verder water of spuitwater. Op 12-12-'30 is het bloedsuikergehalte 's ochtends 0.068 % en is de urine suikervrij (nagegaan met de gebruikelijke reacties).

Het bloedsuikergehalte vertoonde gedurende deze dagen zeer geringe schommelingen, doch lag op een lager niveau (dit dus in tegenstelling met hetgeen wij gezien hebben bij den vorigen patiënt). Op 13-12-'30 kreeg hij 10 gram glucose, opgelost in 500 cc. thee en verdeeld over den geheelen dag, benevens 2 eieren. Op deze wijze heb ik dagelijks zijn dieet uitgebreid, elken dag kreeg hij 5 gram glucose meer. We zien, dat het bloedsuikergehalte evenredig met de uitbreiding van het dieet gaat stijgen. Een duidelijke verandering ten opzichte van de drempelwaarde valt nauwelijks waar te nemen. Op 11-12-'30 is het bloedsuikergehalte 's ochtends 0.086 %, de drempelwaarde 0.081 %. Op 23-12-'30 vinden wij bij een bloedsuikergehalte van 0.095 % geen glucosurie (aan te toonen met de reacties van F e h l i n g en N y l a n d e r). Een geringe stijging van de drempelwaarde heeft dus plaats gehad, want den volgenden ochtend bedraagt het bloedsuikergehalte 0.100 % en bevat de urine duidelijk glucose. Deze stijging was echter van korten duur, want op 29-12-'30 vinden wij, dat de drempelwaarde weer op dezelfde hoogte ligt als op 11-12-'30.

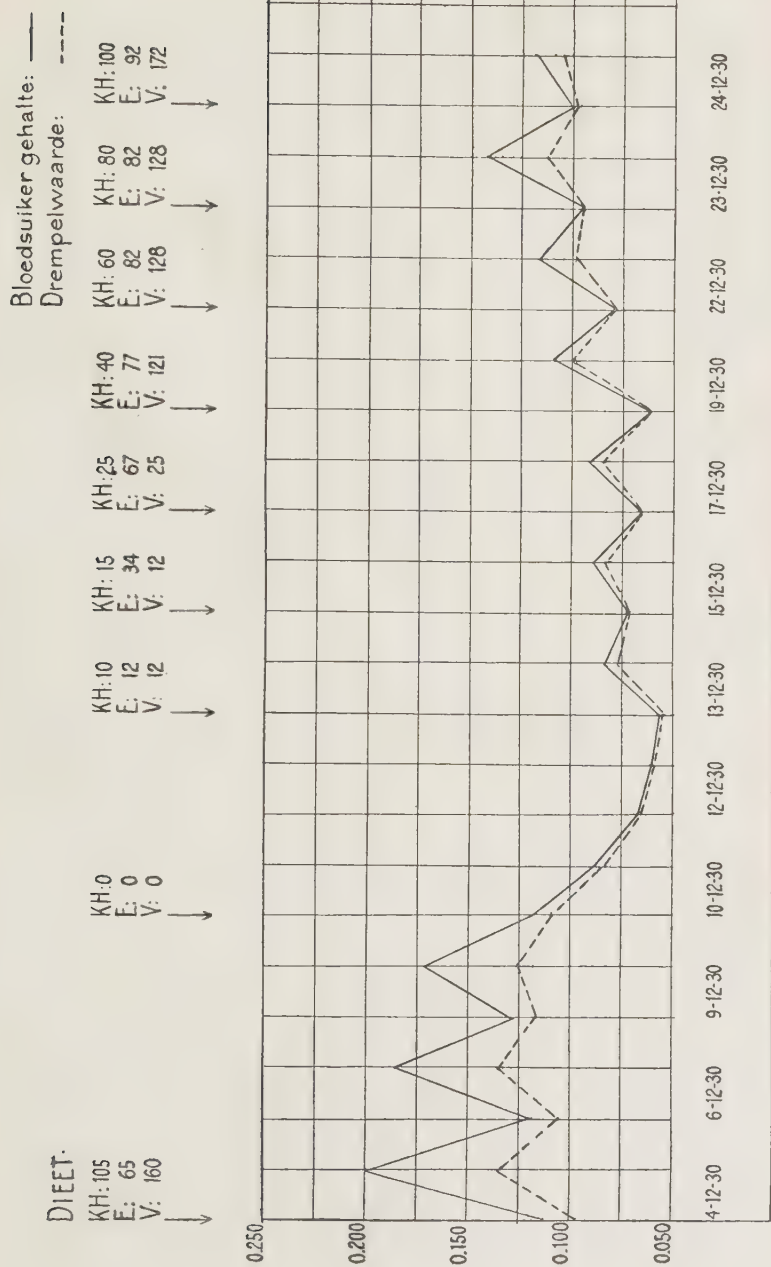
Geheel in overeenstemming met het klinische feit, dat de renale glucosurie weinig of niet te beïnvloeden is door de hoeveelheid koolhydraten, welke het dieet bevat, zijn de door mij verkregen resultaten bij dezen patiënt, wat betreft het gedrag van de drempelwaarde. Wij moeten echter niet vergeten, dat deze patiënt

TABEL IV.

Datum.	Dieet.			Bloedsuiker geh.	Drempel- waarde	Bloedsuiker geh.	Drempel- waarde.
	KH.	E.	V.				
				8 u. 30 - 9 uur.		4 u. 30 - 4 u. 45	
1-12-30	105	65	160	0.114 ‰	0.100 ‰	0.236 ‰	0.174 ‰
2-12-30	"	"	"	0.133 ‰	0.110 ‰	0.166 ‰	0.124 ‰
3-12-30	"	"	"	0.121 ‰	0.106 ‰	0.207 ‰	0.146 ‰
4-12-30	"	"	"	0.112 ‰	0.098 ‰	0.199 ‰	0.135 ‰
5-12-30	"	"	"	0.104 ‰	0.088 ‰	0.194 ‰	0.140 ‰
6-12-30	"	"	"	0.121 ‰	0.105 ‰	0.185 ‰	0.135 ‰
8-12-30	"	"	"	0.123 ‰	0.109 ‰	0.191 ‰	0.130 ‰
9-12-30	"	"	"	0.128 ‰	0.116 ‰	0.172 ‰	0.125 ‰
10-12-30	0	0	0	0.120 ‰	0.108 ‰	0.088 ‰	0.082 ‰
11-12-30	"	"	"	0.086 ‰	0.081 ‰	0.072 ‰	0.069 ‰
12-12-30	"	"	"	0.068 ‰	0.067 ‰ F.-	0.060 ‰	0.059 ‰ F.-
13-12-30	10	12	12	0.056 ‰	0.055 ‰ F.-	0.085 ‰	0.081 ‰
15-12-30	15	34	12	0.074 ‰	0.073 ‰ F.-	0.089 ‰	0.084 ‰
16-12-30	20	56	15	0.068 ‰	0.067 ‰ F.-	0.077 ‰	0.073 ‰
17-12-30	25	67	26	0.065 ‰	0.064 ‰ F.-	0.091 ‰	0.086 ‰
18-12-30	30	72	31	0.068 ‰	0.067 ‰ F.-	0.081 ‰	0.077 ‰
19-12-30	40	77	121	0.061 ‰	0.060 ‰ F.-	0.108 ‰	0.100 ‰
20-12-30	50	82	128	0.050 ‰	0.059 ‰ F.-	0.098 ‰	0.089 ‰
22-12-30	60	82	128	0.079 ‰	0.078 ‰ F.-	0.116 ‰	0.097 ‰
23-12-30	80	82	128	0.095 ‰	0.094 ‰ F.-	0.143 ‰	0.113 ‰
24-12-30	100	92	172	0.100 ‰	0.097 ‰	0.118 ‰	0.104 ‰
27-12-30	92	69	165	0.074 ‰	0.069 ‰	0.139 ‰	0.099 ‰
29-12-30	"	"	"	0.086 ‰	0.081 ‰	0.141 ‰	0.107 ‰

tevens een diabeticus was en dat de koolhydraatstofwisseling door deze hongerdagen en de daaropvolgende langzame uitbreiding van het dieet, zeer verbeterd was. Bij dezen patiënt heeft de hongerperiode dus wel een gunstigen invloed op de glucosurie uitgeoefend. Want hoewel de geringste schommeling van

Curve IV.



het bloedsuikergehalte voldoende was om glucosurie te veroorzaken (type à élément rénal marqué) en de drempelwaarde dus nauwelijks veranderde (in tegenstelling dus met den vorigen patiënt) is tengevolge van de verbetering van den diabetischen toestand het bloedsuikergehalte gedaald en daardoor de glucosurie verminderd. Bij dezen patiënt hebben wij dus geen invloed van de hongerperiode op de drempelwaarde kunnen waarnemen.

Wanneer ik in het kort de resultaten van mijn onderzoek naar de drempelwaarde, verricht bij vier patiënten wil samenvatten, dan meen ik op grond van dit onderzoek te mogen zeggen, dat ik in overeenstemming met Chabancier gevonden heb, dat ten eerste, de drempelwaarde bij één en denzelfden diabetes-patiënt zeer wisselend is; ten tweede, dat de drempelwaarde door diëtetische veranderingen of door toediening van insuline, te beïnvloeden is. Bij een patiënt, die tevens renale glucosurie vertoonde, heb ik door dieet-verandering geen invloed hiervan op de drempelwaarde kunnen aantoonen.

In het tweede hoofdstuk heb ik de door mij onderzochte diabetes-patiënten voorloopig in twee groepen verdeeld. Een groep omvat die patiënten, die een drempelwaarde vertoonden, welke boven 0.180 % gelegen was; de andere groep had betrekking op patiënten wier drempelwaarde onder 0.180 % gelegen waren. Uit hetgeen ik in dit hoofdstuk heb medegedeeld is gebleken, dat de drempelwaarde bij één en denzelfden diabetes-patiënt zeer wisselend is. Een scheiding van deze patiënten in twee groepen, gebaseerd op een hooger of lager liggen van de bij hen op een bepaald oogenblik

gevonden drempelwaarde ten opzichte van de normale drempelwaarde, is dan ook niet juist.

Het tweede bezwaar tegen een dergelijke indeeling wordt gegeven door het feit, dat men spreekt van „de normale drempelwaarde” (of deze al of niet bij 0.180 % gelegen zou zijn doet in dit verband niets ter zake). We hebben n.l. gezien, dat deze bij normale personen eveneens wisselend is. Men kan dus niet spreken van „de normale drempelwaarde”.

Mag ik in dit verband wijzen op een publicatie van B. Y. Glassberg (78). Deze onderzoeker komt naar aanleiding van zijn onderzoek naar de drempelwaarde voor glucose, verricht bij een aantal patiënten, zoowel diabetici als niet-diabetici, tot de volgende conclusie:

- 1°. Contrary to the generally accepted impression the kidney threshold for glucose shows wide individual differences. It may be below 100 or above 250 mgr. % true bloodsugar. It appears independant of age and sex.
- 2°. The kidney threshold for glucose is not fixed in any one person and may show marked shifts within the space of a few minutes.

Chabanier onderscheidt de volgende groepen van diabetes-patiënten, wat betreft het gedrag van de drempelwaarde:

- 1°. Diabétiques vrais à élément rénal minime. Deze patiënten vertoonen niettegenstaande hunne hoge bloedsuikerwaarden een zeer geringe glucosurie: zij zijn, wat betreft het gedrag van hun drempelwaarde, het beste te vergelijken met normale personen.

- 2^o. Diabétiques vrais à élément rénal faible: deze patiënten vertoonen een intermitterende glucosurie en komen dus de cyclische renale glucosuriën het meest nabij.
- 3^o. Diabétiques vrais à élément rénal marqué. De patiënten, die tot deze groep behooren vertoonen een continue glucosurie (vergel. den laatsten door mij besproken patiënt). Deze groep van diabetespatiënten vertoont, wat betreft het gedrag van de drempelwaarde, de meeste overeenkomst met de groep van de continue renale glucosuriën.

Falta (79) noemt de patiënten die tot de tweede en derde groep behooren: „Fälle von insulärem Diabetes mit renalem Einschlag”.

Met een enkel woord heb ik reeds gesproken over de verklaring, welke Chabanier gegeven heeft voor de stijging van de drempelwaarde na K.H.-onttrekking of toediening van insuline. Ik zou hieraan het volgende willen toevoegen. Wanneer wij nog eens terugkeeren naar het door Chabanier gegeven voorbeeld (zie bladz. 74), dan zien wij dat hij in den loop van eenige dagen 's ochtends bij denzelfden patiënt drie zeer verschillende drempelwaarden gevonden heeft, behorende bij een bloedsuikergehalte, hetwelk in die gevallen ongeveer gelijk was. Noemen wij gemakshalve deze drie door hem verrichte bepalingen van de drempelwaarde: A, B en C. In geval A vond hij om 8 u. 30 een bloedsuikergehalte van 0.287 % en is de drempelwaarde 0.157 %. Eenige uren tevoren was het bloedsuikergehalte, zooals uit de door hem gegeven curve te lezen is, 0.480 %. In geval B vond hij dat de

drempelwaarde hooger lag, n.l. bij 0.238 %: het bloedsuikergehalte eenige uren daarvoor bepaald was 0.350 %. En ten slotte in geval C lag de drempelwaarde om 8 u. 30 bij 0.260 % en was het bloedsuikergehalte, eenige uren daarvoor bepaald, 0.220 %. Nemen wij nu het volgende in aanmerking. Indien wij een bloedsuikercurve na glucose-belasting maken en wij daarbij de drempelwaarde bepalen, dan ligt deze in de stijgende lijn van deze curve hooger dan in de dalende lijn. Reeds meerdere malen heb ik op dit verschijnsel van de „seuil de début” en de „seuil terminal” gewezen. Het ligt m.i. voor de hand om aan te nemen, dat stijgingen en dalingen van het bloedsuikergehalte, zooals die in den loop van 24 uur optreden, in eenzelfde verband tot de drempelwaarde staan, als de stijging en daling van het bloedsuikergehalte na belasting met glucose. Wanneer nu, door het onttrekken van K. H. aan het dieet, of door toediening van insuline, de schommelingen van het bloedsuikergehalte geringer worden, dan zullen de door dit verschijnsel (n.l. van de „seuil de début” en de „seuil terminal”) optredende verschillen in drempelwaarde minder uitgesproken zijn. In geval A nu, van het door Chabaniér gegeven voorbeeld, bevindt het bloedsuikergehalte zich in een sterk dalende lijn, n.l. van 0.480 % dalende tot 0.287 %: in geval B is deze daling minder sterk en in geval C vertoont het bloedsuikergehalte een stijgende lijn, n.l. van 0.220 %— 0.280 %. Bezien wij nu de door hem gevonden drempelwaarden in verband met hetgeen ik in bovenstaande alinea's uiteengezet heb, dan bestaat de mogelijkheid, dat wij in de gevallen A en B met een „seuil terminal” te maken hebben en in geval C met

een „seuil de début”. Een schommeling van het bloedsuikergehalte gedurende de periode, welke tusschen beide bloedsuikerbepalingen gelegen is, is natuurlijk niet uitgesloten, alhoewel de onderzoekingen van *Hatlehol* deze onwaarschijnlijk maakt. Genoemde onderzoeker toch heeft bij een groot aantal diabetespatiënten gevonden, dat het bloedsuikergehalte zeer vroeg in den ochtend een maximum vertoont, om daarna geleidelijk te gaan dalen.

De conclusies, welke ik uit de veranderingen van de drempelwaarde bij de door mij onderzochte patiënten ten gevolge van verschillende ingrepen getrokken heb, berusten hoofdzakelijk op vergelijkingen van de 's ochtends gevonden drempelwaarden. In den loop van den dag kunnen zoovele, deels onbekende factoren het bloedsuikergehalte beïnvloeden, dat daardoor conclusies omtrent de veranderingen van de drempelwaarde, ten gevolge b.v. van dieet-verandering, gebaseerd op de 's middags gevonden waarden, minder zeker zijn. De verklaring, zooals ik die gegeven heb voor de verlaagde drempelwaarde na één insuline-injectie (zie den door mij besproken patiënt op bladz. 81), wil ik dan ook na hetgeen ik hier heb medegedeeld, met een zekere reserve blijven handhaven. Indien ik in dit geval door het maken van een reeks kort op elkander volgende bloedsuikerbepalingen aan had kunnen toonen, dat het bloedsuikergehalte zich 's middags tusschen 4 en 5 uur in een dalende lijn bevond, dan was hierdoor de verlagende invloed van de insuline op de drempelwaarde, zoo niet geheel, dan toch veel minder waarschijnlijk geworden.

Hoewel ik dus niet met getallen bewijzen kan, dat wij in het eene geval met een „seuil de début” en in

het andere geval met een „seuil terminal” te maken hebben, meende ik goed te doen op de mogelijke rol te wijzen, welke bovengenoemd verschijnsel, in verband met de gevonden veranderingen van de drempelwaarde, kan spelen. Mijns inziens is hieraan door de verschillende onderzoekers te weinig aandacht besteed.

Tot nog toe heb ik alleen gesproken over de veranderingen van de drempelwaarde in verband met de schommelingen van het bloedsuikergehalte. Het is ons gebleken, dat deze veranderingen secundair waren aan die welke het bloedsuikergehalte vertoonde. Geheel anders is de invloed, welke nierziekten op de drempelwaarde hebben. Het is reeds lang een bekend klinisch feit, dat nieraandoeningen de glucosurie kunnen beïnvloeden. Zoo lezen wij b.v. bij von Noorden: „Merkwürdig und interessant ist, dass Diabetiker bei denen sich Granular-atrophie der Niere entwickelt manchmal die Glucosurie verlieren”.

Deze klinische waarnemingen zijn voor velen een aanleiding geweest om de suiker-stofwisseling bij nierziekten en bij patiënten met hypertensie (zonder diabetes) na te gaan. Uitvoerige onderzoekingen hieromtrent staan ons bij de bestudeering van dit vraagstuk ten dienste. Enkele van deze onderzoekingen wil ik hier noemen. Frank (5) heeft waargenomen, dat indien hij bij zijn proefdieren de epithelieën van de tubuli contorti tot degeneratie bracht (door inspuiting b.v. van sublimaat, uraan- of chroomzouten) in alle gevallen glucosurie optrad. Cantharidine daarentegen veroorzaakte na inspuiting geen glucosurie, wel albu-

minurie. Het daarna verrichtte microscopisch onderzoek van de nieren van deze proefdieren bracht aan het licht, dat de tubuli contorti intact waren gebleven, de glomeruli daarentegen duidelijk beschadigd bleken te zijn.

Richter (80) kwam bij zijn proefdieren tot een dergelijk resultaat.

Hetenyi (81) heeft bij een aantal nier-patiënten bloedsuikercurven gemaakt na glucose-belasting en daarna de urine op suiker onderzocht. Hij heeft 8 gevallen van nephrose op deze wijze nagegaan en vond in alle gevallen een normale nuchterwaarde, een geringe stijging van het bloedsuikergehalte en glucosurie. Offenbacher en Hahn (82), Epstein (83), Fishberg (84) hebben dergelijke waarnemingen gedaan. Fell (85) daarentegen vond na intraveneuse glucose-injecties een verhoogde drempelwaarde bij nephrose.

Bij acute glomerulo-nephritiden vond Hetenyi na glucose-belasting normale bloedsuikerwaarden maar geen glucosurie; bij chronische glomerulo-nephritiden vond hij licht verhoogde bloedsuikerwaarden, doch evenmin glucosurie. Zijn conclusie luidt: 1e, bij nephrose bestaat een verhoogde doorlaatbaarheid voor suiker (renale glucosurie); 2e, bij glomerulaire aandoeningen bestaat een suikerdichtheid van de nier. Deze vermindering van de doorlaatbaarheid voor suiker treedt volgens Hetenyi reeds op voordat men organische veranderingen in de nier kan aantoonen. Volgens hem zou in deze gevallen een stof (of meerdere stoffen) circuleeren, welke deze „Dichtung” ten gevolge hebben. Of deze hypothese van Hetenyi juist is, wil ik in

het midden laten. Een andere, eveneens op hypothese berustende verklaring voor de verminderde permeabiliteit van de nier voor suiker, lijkt mij echter meer voor de hand liggend.

Het is bekend, dat zeer geringe veranderingen de doorlaatbaarheid van een membraan ten opzichte van bepaalde stoffen kunnen beïnvloeden. R u s z n j a k (86) heeft dit o.a. op de volgende wijze voor eiwitten aangetoond. Hij doorstroomde honden-nieren met Ringer-sche vloeistof, waaraan hij serum had toegevoegd. Er trad geen albuminurie op. Voegde hij nu een geringe hoeveelheid van een saponine-oplossing (1/64000) aan de doorstromingsvloeistof toe, dan trad er wel albuminurie op.

H a m b u r g e r en B r i n k m a n n (87) hebben doorstroomingsproeven gedaan met kikkernieren en zij hebben aangetoond, dat de calcium-ionen-concentratie van de doorstromingsvloeistof van grooten invloed is op het al of niet overgaan van glucose in het glomerulus-filtraat. W o h l e n b u r g (88) komt op grond van de door hem gedane doorstroomingsproeven met kikkernieren tot een dergelijk resultaat.

De albuminurie, welke bij een acute glomerulonephritis zeer vroegtijdig optreedt, is een bewijs, dat er veranderingen in de membranen van de glomeruli hebben plaats gehad en wel zoodanig, dat zij permeabel geworden zijn voor de serum-eiwitten. Het lijkt mij nu waarschijnlijker, dat deze zelfde veranderingen een verminderde doorlaatbaarheid van deze membranen voor glucose ten gevolge hebben, dan dat men een geheel onbekende stof (of stoffen) hiervoor aansprakelijk moet stellen. Verder op deze quaestie in te gaan zou

aanleiding geven tot een opeenstapeling van hypothesen: ik wil mij dan ook tot de klinische feiten beperken.

Bij nephrosclerosen vond H e t e n y i een zeer wisselend beeld wat betreft het al of niet optreden van glucosurie na belasting met glucose. In het eene geval trad glucosurie op bij normaal bloedsuikergehalte, in het andere geval kon hij bij een duidelijk bestaande hyperglykaemie geen suiker in de urine aantoonen.

Het meerendeel der onderzoekers neemt aan, dat de drempelwaarde voor suiker door het optreden van hypertensie verhoogd wordt. P e i s e r (72) daarentegen meent naar aanleiding van een door hem gedaan onderzoek bij een aantal diabetes-patiënten met hypertensie, dat de drempelwaarde in deze gevallen lager is, dan in gevallen van diabetes zonder hypertensie.

Uit het bovenstaande blijkt dus, dat nieraandoeningen invloed op de suikeruitscheiding uitoefenen. Hoe of men zich dezen invloed moet voorstellen in verband met de bestaande theorieën omtrent de nier-secretie, daarover is men het niet eens. De door A m b a r d (89) ontwikkelde theorie over de nier-secretie is misschien het beste met bovengenoemde klinische waarnemingen te vereenigen. Het zou mij echter te ver voeren om nader hierop in te gaan.

Over de aetiologie van de renale- en de zwangerschaps-glucosurie heerscht groote oneenigheid. Zooals ik reeds gezegd heb, beschouwt A l l e n (35) de renale glucosurie als een congenitale aandoening; over het wezen van deze aandoening laat hij zich echter niet uit. F r a n k (5) zoekt de oorzaak in endogene- en enterogene-stofwisselingsgiften en noemt in dit verband de bij cholera optredende glucosuriën. N i s h i (90)

neemt een stoornis in de terugresorptie door de tubuli aan, waardoor de door de glomeruli uitgescheiden suiker in de urine verschijnt. Als steun voor deze opvatting noemt hij de z.g. keukenzout-glucosurie (Underhill en Kleiner (91); deze glucosurie zou het gevolg zijn van de snelle doorstrooming van de nier, waardoor de tubuli de suiker niet kunnen resorbeeren.

Fahr (92) zoekt de oorzaak van de renale glucosurie in extra-renale factoren en oppert de mogelijkheid, dat de suiker in een andere vorm in het bloed circuleert „welche die Nierenzelle veranlaszt ihn als Schlacke analog den Milchzucker z. B. zu betrachten und dem-entsprechend auszuschcheiden”. Ook Tannhauser (93) neemt extra-renaal gelegen oorzaken aan voor het ontstaan van de renale glucosuriën.

Cambridge (66) en Crawford (94) stellen stoornissen van de interne secretie bij de aetiologie van deze glucosuriën op den voorgrond. Joslin zegt in dit verband: „a lowered renal threshold associated with disorders of the endocrine glands is a common occurrence”. Von Noorden meent een verband te zien tusschen een labiel vergetatief zenuwstelsel en renale glucosurie. Vele patiënten met renale glucosurie zijn zeer nerveus.

Mann (95) noemt de zwangerschapsglucosurie een latente renale diabetes (vergelyk von Noorden). Falt a (79) zegt over dezen vorm van glucosurie: „die sogenannte Schwangerschaftsglucosurie ist ein passagerer renaler Diabetes”. Joslin noemt de volgende mogelijkheid als aetiologisch moment voor de zwangerschapsglucosurie, n.l. een pluriglandulaire aandoening. Hyperfunctie van de thyreoidea, hypophysis en bij-

nieren remmen het pancreas in zijn functie. Het gevolg hiervan is een stoornis in de suikerstofwisseling.

Deze door mij gegeven opsomming van de bestaande theorieën over de renale glucosurie moge een beeld geven van het groote aantal factoren, die, wat betreft de aetiologie van deze aandoeningen, een min of meer belangrijke rol spelen. Men zal mij toestemmen, dat al deze theorieën gekenmerkt zijn door een zekere vaagheid, waardoor een nadere aanduiding van het samenspel van de in deze theorieën genoemde factoren voorloopig onmogelijk is.

Een volledige kennis van ieder van deze factoren en daardoor een juiste beoordeeling van de door hen gespeelde rol als aetiologisch moment, zal ons in de toekomst in staat stellen het wezen van deze glucosuriën te doen begrijpen. Daar wij gezien hebben, dat bij lijders aan suikerziekte renale invloeden een grootere of minder groote rol spelen bij de bij deze patiënten optredende glucosuriën, geldt het hier boven uiteengezette dus eveneens voor de diabetische glucosurie. De uitspraak van Claude Bernard „la glucosurie n'est que la conséquence de la glycaémie” is dan ook slechts ten deele waar.

HOOFDSTUK V.

Nadat ik in de vorige hoofdstukken een aantal getallen en curven heb weergegeven, betreffende de drempelwaarde voor glucose onder verschillende omstandigheden, willen wij ons thans eens afvragen, welke waarde wij aan deze gevonden getallen en curven mogen toekennen.

In Hoofdstuk I heb ik uiteengezet op welke wijze Chabancier de drempelwaarde voor glucose bepaalt. Hij ging uit van de veronderstelling dat de constante uréo-sécrétoire = constante glycosécrétoire; anders geschreven,

$$\text{constante uréo-sécrétoire} = \frac{\text{glycaemie} - \text{drempelwaarde}}{\sqrt{\text{débit glucosurique à } 75 \text{ } ^0\text{/}_{00}}}$$

Uit deze vergelijking volgt, dat de

$$\text{glycaemie-constante uréo-sécrétoire} = \frac{\text{drempelwaarde}}{\sqrt{\text{débit gluc. à } 75 \text{ } ^0\text{/}_{00}}}$$

Tevens heb ik toen medegedeeld, dat Chabancier een steun vond voor de juistheid van deze hypothese in de door hem verrichtte dierproeven. De volgende gedachtengang heeft hem aanleiding gegeven tot het verrichten van zijn experimenten: is de vergelijking

$$\text{constante uréo-sécrétoire} = \frac{\text{glycaemie} - \text{drempelwaarde}}{\sqrt{\text{débit glucosurique à } 75 \text{ } ^0\text{/}_{00}}}$$

juist, dan moet de suiker-uitscheiding maximaal zijn wanneer de drempelwaarde = 0 is geworden. De vergelijking wordt dan

$$\text{constante uréo-sécrétoire} = \sqrt{\frac{\text{glycaemie}}{\text{débit glucosurique}}},$$

waaruit volgt, dat het

$$\text{débit glucosurique} = \left(\frac{\text{glycaemie}}{\text{constante uréo-sécrétoire}} \right)^2.$$

Chabaniër heeft nu bij honden de drempelwaarde voor glucose = 0 gemaakt, door bij deze dieren phloridzine in te spuiten. De door hem berekende hoeveelheden glucose, welke de honden moesten uitscheiden, kwamen overeen met de werkelijk uitgescheidde hoeveelheden suiker.

Bij de beoordeeling nu van deze experimenten in verband met de juistheid van de bepaling van de drempelwaarde volgens de door Chabaniër aangegeven formule, moeten wij echter het volgende bedenken.

1°. Het is zeer goed mogelijk, zoo niet waarschijnlijk, dat de uitscheiding van glucose ten gevolge van phloridzine-injecties op een andere wijze plaats vindt en andere wetten van uitscheiding volgt, als de glucose-uitscheiding bij diabetes-mellitus. Eerstgenoemde glucosurie toch berust hoofdzakelijk op een eigenaardige toestands-verandering van de nieren en wel speciaal van de Henle'sche lissen, hoewel andere factoren ook nog een rol bij deze glucosurie spelen. Zoo schrijft von Noorden o.a. over de phloridzine-glucosurie: „nebenher scheint eine primäre Wirkung auf die Leber

zu erfolgen, die die Leber zur Ueberproduktion von Zucker reizt; also, Ueberproduktion einerseits wie im Diabetes-mellitus, und ein dem gewöhnlichem Diabetes ganz fremde übergrosse Durchlässigkeit des Nierenfilters andererseits”.

2^o. Chabancier heeft de juistheid van zijn veronderstelling, n.l. dat de glucose dezelfde wetten van uitscheiding volgt als het ureum, indien de glucose bij een drempelwaarde wordt uitgescheiden, niet aangetoond. In zijn phloridzine-experimenten toch heeft hij dit parallellisme slechts aangetoond indien de drempelwaarde voor glucose gelijk 0 was. Het is zeer wel mogelijk, dat de glucose volgens dezelfde wetten wordt uitgescheiden, indien er een drempelwaarde is, het is echter ook mogelijk, dat de wetten van uitscheiding voor glucose veranderen, zoodra de drempelwaarde tot 0 gereduceerd wordt.

Veronderstellen wij nu eens, dat de glucose dezelfde wetten van uitscheiding volgt als het ureum, zoowel in de gevallen met als in de gevallen zonder drempelwaarde, dan moeten wij in bepaalde gevallen nog een restrictie maken voor de formule van Chabancier. Ambard heeft er n.l. op gewezen, dat de door hem langs experimenteelen weg gevonden wetten van ureumuitscheiding alleen opgaan in die gevallen, waarin het ureumgehalte van het bloed de waarde van 1 gram per Liter niet overschrijdt. Bij hoogere concentraties volgt het ureum deze in formule gebrachte wetten niet meer. Het ligt nu voor de hand te veronderstellen, dat, indien, zooals Chabancier aanneemt, de constante uréo-sécrétoire = constante glyco-sécrétoire in die gevallen, waarin het bloedsuikergehalte de waarde van

3 gram per Liter of hooger bereikt, de glucose evenmin als het ureum de voor haar opgestelde wetten van uitscheiding volgt, en de in deze gevallen gevonden drempelwaarden dus niet juist zijn (zie gevallen Nos. 2, 3, 7, 8, 10, 11, 14, Hoofdstuk II).

Indien het juist is, dat voor de glucose-uitscheiding dezelfde wetten gelden als voor de ureum-uitscheiding, dan kunnen wij ook de drempelwaarde voor glucose berekenen door gebruik te maken van een andere formule. In plaats van de constante van A m b a r d zouden wij de door v a n S l y k e (96) opgestelde formule voor de ureumuitscheiding aan de berekening van de drempelwaarde voor glucose ten grondslag kunnen leggen, indien wij n.l. van meening zijn, dat de formule van v a n S l y k e meer in overeenstemming met de werkelijkheid is dan die van A m b a r d. In tegenstelling met de opvatting van A m b a r d, n.l. dat de op 24 uur berekende ureum-uitscheiding evenredig is met het quadraat van de ureum-concentratie in het bloed (bij constante ureum-concentratie in de urine)

$$\frac{U_r}{V \overline{D}} = K,$$

meent v a n S l y k e, dat er een directe verhouding tusschen deze beide grootheden bestaat,

$$\frac{U_r}{D} = K.$$

Verder meent v a n S l y k e, dat ook de hoeveelheid urine van groot belang is en wel zoodanig, dat de ureum-

uitscheiding evenredig is met de wortel uit de urinehoeveelheid

$$\frac{D}{\sqrt{V}} = K.$$

Wanneer van Slyke ten slotte nog het gewicht van den patiënt in aanmerking neemt, dan luidt zijn formule

$$\frac{D}{U_r \sqrt{V \times W}} = K.$$

In deze formule is D = hoeveelheid ureum uitgescheiden in 24 uur.

U_r = ureumgehalte bloed.

V = urinehoeveelheid per 24 uur.

W = gewicht van den patiënt in K.G.

Willen wij nu de drempelwaarde voor glucose berekenen met deze formule, dan krijgen wij de volgende vergelijking:

constante van v. Slyke =

$$= \frac{D \text{ glucose}}{(\text{glycaemie} - \text{drempelwaarde}) \times \sqrt{V \times W}}.$$

Keeren wij thans terug tot patiënt No. 26, hoofdstuk II. Bij dezen patiënt ben ik in de gelegenheid geweest, om ook volgens methode 2^o. van Knud Faber de drempelwaarde te kunnen bepalen. De volgens de methode van Knud Faber gevonden waarden luiden:

drempelwaarde in de stijgende lijn liggende tusschen:
0.120 %—0.134 %,

drempelwaarde in de dalende lijn liggende tusschen:
0.119 %—0.100 %.

De volgens Chabancier gevonden waarden zijn 0.121 % en 0.102 %. Berekenen wij nu in dit geval de drempelwaarde met behulp van de formule van van Slyke, dan vinden wij voor de drempelwaarde in de stijgende lijn 0.119 % en in de dalende lijn 0.104 %. Oppervlakkig beschouwd zou men kunnen denken, dat bovengenoemde gelijklopende waarden pleiten voor de juistheid van de formule van Chabancier.

Bedenken wij ons echter het volgende. De berekende drempelwaarde wordt aangegeven door een getal, hetwelk men verkrijgt door van het bloedsuikergehalte een zekere waarde af te trekken, welke laatste waarde bepaald wordt door het product van een zekere constante (constante van Ambard, constante van van Slyke) en de uitgescheiden hoeveelheid glucose.

Naarmate de uitgescheiden hoeveelheid glucose kleiner wordt, nadert dit product tot nul en naderen drempelwaarde en bloedsuikerwaarde tot elkaar, of juister uitgedrukt, de hoeveelheid glucose, welke uitgescheiden wordt, wordt geringer naarmate bloedsuikerwaarde en drempelwaarde elkander gaan naderen.

De drempelwaarde is dus nagenoeg gelijk aan de bloedsuikerwaarde (het verschijnsel van de „glucuresis” doet in dit verband niets ter zake), op het moment, dat er urine verschijnt (seuil de début) en op het oogenblik, dat de suiker uit de urine verdwijnt (seuil terminal).

Zonder meer wordt het nu ook duidelijk waarom het geen verschil maakt, of men de constante van Ambard of van van Slyke aan de berekening van de drempelwaarde ten grondslag legt. Tevens begripen wij nu waarom de langs zoo geheel verschillende weg verkregen drempelwaarden gelijk moeten zijn. Wij mogen een dergelijk resultaat dus niet als steun gebruiken voor de juistheid van de theorie van Chabanier.

Wat betreft de gevonden drempelwaarden gedurende een stadium van glucosurie, kunnen wij kort zijn. Bij bovengenoemden patiënt heb ik gedurende de glucosurie volgens Chabanier 0.117 % voor de drempelwaarde gevonden; berekend met de formule van van Slyke 0.120 %. Het verschil tusschen deze waarden is, evenals bij de andere gevonden drempelwaarden, gering, en wordt gegeven door de verschillende formules, welke bij de berekening zijn gebruikt.

Nog een enkele opmerking zou ik over de bij dezen patiënt gevonden waarden willen maken, en wel over het verschijnsel van de „seuil de début” en de „seuil terminal”. Wanneer het bloedsuikergehalte stijgt, gaat volgens Chabanier de drempelwaarde mee, „il court après”: de nieren zouden zich verzetten tegen het toenemen der glucosurie. Merkwaardig is dan volgens deze verklaring het verschil in drempelwaarde in de stijgende en in de dalende lijn. Knud Faber noemt dit dan ook, zooals ik reeds gezegd heb, „a phenomenon by itself, which must be separated from the question of the threshold”.

Keeren wij thans terug tot de in den aanvang van

dit hoofdstuk gestelde vraag: welke waarde mogen wij aan de volgens de methode van Chabancier gevonden getallen en curven hechten? In het kort samenvattend kunnen wij hierop het volgende antwoord geven.

De getallen, welke ik voor de drempelwaarde voor glucose bij een aantal patiënten, terwijl zij nuchter waren, gevonden heb (zie hoofdstuk II) hebben slechts een *relatieve* waarde. Daar bij hunne berekening dezelfde formule in toepassing is gebracht, mogen zij onderling vergeleken worden en geven zij althans van de individueele verschillen, welke er ten opzichte van die drempelwaarde bestaan, een beeld.

Hetzelfde geldt voor de in het vierde hoofdstuk weergegeven curven van de drempelwaarde. Dergelijke curven toch worden, wat hun vorm betreft, beheerscht door de intensiteits-wisselingen van de glucosurie; het niveau waarop zij liggen is afhankelijk van de formule, welke aan hunne berekening ten grondslag heeft gelegen. Wij begrijpen nu ook, dat het in het begin van het tweede hoofdstuk genoemde theoretische bezwaar, dat er zou bestaan tegen het bepalen van het suikergehalte in het totaal-bloed, van geen overwegend belang is.

Conclusies, betreffende de veranderingen van de drempelwaarde, onder invloed van verschillende ingrepen (dieet, insuline-toediening) zijn gewettigd, daar zij berusten op een vergelijkende appreciatie van de gevonden getallen.

Conclusies echter, welke zouden berusten op een appreciatie van deze getallen, wat betreft hun *absolute* waarde, zijn niet geoorloofd.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

Overzien wij thans nog eens de resultaten van dit onderzoek naar de drempelwaarde voor glucose, dan blijkt ons, dat deze resultaten een negatief karakter dragen in zooverre, dat zij niets positiefs hebben gebracht waardoor wij een beter inzicht in het wezen van de drempelwaarde hebben gekregen.

Het uitgangspunt van dit onderzoek was de door Chabaniër aangegeven werkwijze ter bepaling van de drempelwaarde. Zooals ons duidelijk is geworden heeft Chabaniër zijne op hypothese berustende methode ter bepaling van die waarde niet afdoende bewezen. De volgens deze methode verkregen uitkomsten hebben geen *absolute*, doch slechts een *relatieve* waarde.

Wanneer wij dit goed voor oogen houden, dan mogen wij zeggen, dat in overeenstemming met de meening van de meeste onderzoekers, ons is gebleken, dat de drempelwaarde voor glucose individueel zeer verschillend is. Tevens hebben wij waargenomen, dat de drempelwaarde door verschillende ingrepen te beïnvloeden is.

Zoo hebben wij gezien, dat insuline de drempelwaarde eerst verlagen, daarna verhoogen kan. Ook hebben wij waargenomen, dat geringe hoeveelheden insuline gedurende enkele dagen gegeven, den algemeenen diabetischen toestand voor langen tijd kunnen verbeteren.

De invloed van een honger-periode is ons duidelijk geworden en wij zagen, dat een dergelijke ingreep de drempelwaarde verhoogen kan.

Zoowel koolhydraat-onttrekking als vet-toediening verhoogen eveneens de drempelwaarde voor glucose.

Het verdwijnen van een glucosurie onder een bepaald régime, duidt dus niet zonder meer op een verbetering der diabetes; de bloedsuikerbepalingen geven hier den doorslag.

Een verband, tusschen drempelwaarde en K/Ca -quotient in het bloedserum hebben wij niet kunnen aantoonen.

Uit hetgeen in de literatuur bekend is, hebben wij geen afdoend bewijs kunnen vinden, waardoor de aanname, dat de drempelwaarde voor glucose normaliter bij 0.180 % gelegen zou zijn, gewettigd is.

Omtrent het wezen van de drempelwaarde en het biologisch gebeuren, hetwelk aan de wisselingen van deze waarde ten grondslag ligt, tasten wij nog volkomen in het duister.

De opvatting van Chabanier over de drempelwaarde brengt ons niet nader tot dit probleem. Wel mogen wij zeggen, dat wij door zijn werkwijze in staat zijn gesteld de wisselingen van de drempelwaarde na te gaan en een juister beeld hebben gekregen van de factoren, welke hierop van invloed zijn.

LITERATUURLIJST.

1. Claude Bernard: Leçons sur le diabète, 1877.
2. Liefmann & Stern: Bioch. Zeitschr., Band 50, 1906.
3. Jacobsen: Bioch. Zeitschr., Band 56, 1913.
4. Hamman & Hirschmann: Arch. of int. med., Band 20, 1917.
5. Frank: Archiv f. exp. Path. und Pharm., Band 72, 1918.
6. Humphreys & Williams: Arch. of int. med., Band 23, 1919.
7. Cammidge: Journ. of Amer. med. Ass., Band 74, 1920.
8. Allen & Wishart: Journ. of Biol. Chem., Band 43, 1920.
9. Goto & Kuno: Arch. of int. med., Band 27, 1921.
10. Sakaguchi: Mitt. a. d. Med. Fak. d. Kaiserl. Universität Tokio, Band 32, 1924.
11. Nakayama: Journ. of Bioch., Band 3, 1924.
12. Roe & Irish: Journ. of the Amer. med. Ass., Band 84, 1925.
13. L. Mackay: Bioch. Journal, Band 21, 1927.
14. May: British med. Journal, No. 3522, 1928.
15. Taylor: Journ. of Biol. Chem., Band 25, 1916.
16. Knud Faber & Norgaard: Acta Med. Scand., Vol. LIV, 1921.
17. Knud Faber & K. M. Hansen: Acta Med. Scand., Vol. LVIII, 1923.
18. K. M. Hansen: Acta Med. Scand., Suppl. IV, 1923.
19. R. Hatlehol: Acta Med. Scand., Suppl. VIII, 1924.
20. Ambard & Weil: Physiologie normale et pathologique des reins. Masson, 1920.
21. Benedict, Osterberg: Journ. of Biol. Chem., Band 34, 1918.
22. Neuwirth: Journ. of Biol. Chem., Band 21, 1922.

23. Roth: C. R. de la Soc. de Biol. Paris, Band 101, 1929.
24. Ambard: Paris médical, Band 73, 1929.
25. Rathery: Paris médical, Band 73, 1929.
26. Joslin: Treatment of diabetes mellitus, pg. 199, 1928.
27. Chabanier, Lobo-Onell & Lebert: Physio-pathologie et traitement du diabète sucré. Masson, 1930.
28. Cristol, Puech & Monnier: Presse médicale No. 34, 1931.
29. Depisch & Hasenöhr: Klin. Wochenschr. No. 35, 1928 en No. 42, 1929.
30. Asehner: Klin. Wochenschrift No. 44, 1929.
31. Hagedorn & Jensen: Bioch. Zeitschr., Band 135 en 137, 1923.
32. v. Slyke & Cullen: Journ. of Biol. Chem., Band 19, 1914.
33. Schoorl: Zeitschr. f. Angew. Chemie, 1899.
34. Steinitz: Deutsch. med. Wochenschr., 1929.
35. Allen: Arch. of int. med., Vol. 24, 1919.
36. Hjærne: Acta Med. Scand., Vol. LXXII, 1927.
37. Pico: C. R. de la Biol. Paris, Band 89, 1923.
38. Shim-Ho-Sup: Journ. of Bioch., Band 5, 1925.
39. Dünner & Joel: Therapie der Gegenwart, Band 63, 1922.
40. Elias & Fell: Archiv f. exp. Path. und Pharm., Band 150, 1930.
41. Kawashima-Shin-Ichi: Journ. of Bioch., Band 9, 1928.
42. Genichiro: Journ. of Bioch., Band 7, 1927.
43. Nakayama: Journ. of Bioch., Band 4, 1924.
44. Hildebrandt: Archiv f. exp. Path. und Pharm., Band 90, 1921.
45. Dünner & Mecklenburg: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Band 51, 1926.
46. Goldberg: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Band 59, 1928.
47. Kawashima: Journ. d. Bioch., Band 7, 1927.
48. S. G. Zondek: Die Elektrolyte, Springer, 1927.
49. Jendrassik: Klin. Wochenschr. No. 28 u. No. 32, 1927.
50. De Nito: Arch. intern. Pharmacodyn., Band 34, 1928.
51. Robert Mark: Journ. of Metab. Research, Band 4, 1923.

52. Tschumber: C. R. de la Soc. de Biol. Paris, Band 91, 1924.
53. Wesselow: Lancet, Band 206, 1924.
54. Jansen: Deutsch. Archiv f. klin. Med., Band 144, 1924.
55. Percival & Stewart: Quart. Journ. of Med., Band 19, 1926.
56. Wilkins, Lawson, Kramer: Arch. of int. Med., Band 31, 1923.
57. Brems: Acta Med. Scand., Band 66, 1926.
58. P. Spiro: Zeitschr. f. klin. Med., Band 110, 1929.
59. Kylin: Deutsch. Archiv f. klin. Med., Band 149, 1925.
60. Kylin: Zentrall Blatt f. inn. Med., Band 47, 1926.
61. Kylin: Acta Med. Scand., Suppl. XIX, 1927.
62. Rosen & Krasnow: Journ. of Lab. and Clin. Med., Band 12, 1926.
63. Kramer & Tisdall: Journ. of Biol. Chem., Band 46, 1921.
64. Kramer & Tisdall: Journ. of Biol. Chem., Band 56, 1923.
65. Montanori: Ref. Central Bl. f. inn. Med., Band 54, 1929.
66. Cammidge: Lancet, Band 207, 1924.
67. Phocas: Arch. des Maladies de l'app. digest., Band 17, 1927.
68. Salén & Nyrén: Acta Med. Scand., Vol. LXX, 1929.
69. R. Fitz: Arch. of int. Med., Band 20, 1917.
70. M. Labbé, Boulin, Besançon: Presse médicale No. 68, 1930.
71. Maclean: Modern methods in the diagnose and treatment of glucosuria and diabetes, 1924.
72. Peiser: Zeitschr. f. klin. Med., Band 106, 1927.
73. Klein & Heinemann: Medizinische Klinik, 1930.
74. Umberto Speranza: Ref. Central Blatt f. inn. Med., Band 51, 1928.
75. Kempmann & Clauditz: Klin. Wochenschr. No. 13, 1929.
76. Voigt: Lancet, pag. 916, 1927.
77. Currau & Mills: Journ. of Lab. and Clin. Med., 1928.

78. Glassberg: Journ. of Lab. and Clin. Med., No. X, 1931.
 79. Falta: Renaler und insulärer Diabetes. Urban & Schwarzenburg. Wien, 1930.
 80. Richter: Zeitschr. f. klin. Med., Band 35 & 41, 1898.
 81. Hetenyi: Zeitschr. f. klin. Med., Band 98, 1924.
 82. Offenbacher & Hahn: Arch. f. Verd. Krankh., Band 29.
 83. Epstein: Arch. f. Verd. Krankh., Band 44.
 84. Fishberg: Hypertension and nephritis. Philadelphia, 1930.
 85. Fell: Klin. Wochenschr. No. 28, 1930.
 86. Rusznjak: Zeitschr. f. exp. Med., Band 70, 1930.
 87. Hamburger & Brinkmann: Bioch. Zeitschr., Band 88, 1918 & Band 95, 1919.
 88. Wohlenburg: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Band 217, 1927.
 89. Ambard: Paris médical, Band 73, 1929.
 90. Nishi: Archiv f. exp. Path. und Pharm., Band 62.
 91. Underhill & Kleiner: J. of Biol. Chem., Band 4, 1908.
 92. Fahr: Handbuch der speziellen Path. Anatomie und Histologie, Band 6, Deel I, 1925.
 93. Tannhauser: Zeitschr. f. klin. Med., Band 105, 1927.
 94. Crawford: Lancet, pag. 214, 1929.
 95. Mann: Zeitschr. f. klin. Med., Band 78, 1913.
 96. v. Slyke: Journ. of Biol. Chem., Band 46, 1921.
-

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Bij sommige diabetes-patiënten wordt een hooge constante van *Ambard* gevonden, waarvoor tot op heden geen verklaring gegeven is.

II.

Bij de beoordeeling van den functioneelen toestand van het vaatstelsel houde men rekening met de bloed-druk-reflex van *Hirschbruch*.

Klin. Woch. No. 43, 1929 en No. 17, 1931.

III.

Bij de ultra-filtratie van bloedserum ter bepaling van het gehalte aan vrij calcium van dat serum, verdient het aanbeveling de door *Augsberger* aangegeven methode te volgen.

Bioch. Zeitsch. Band 196, 1928.

IV.

Aan de enterochromaffine cellen van den darmwand moet een chemo-regulatorischen invloed op den darm-inhoud toegeschreven worden.

Zeitsch. f. Anat. u. Entwickl. Gesch. Band 94, 1931.

V.

De opvatting van Sherrington, dat de myotatische reflex alleen zou optreden bij de „antigravity”-spieren, is onjuist.

VI.

Bij acute nephritides, die niet snel op interne behandeling reageeren, en waarbij een chronische ontsteking van de tonsillen wordt gevonden, is het raadzaam in het acute stadium tonsillectomie te verrichten.

Acta Med. Scand. Vol. 75, 1931.

VII.

De indicatie voor de psychische therapeutische behandeling van schizophrene psychosen is afhankelijk van de aanwezigheid van het projectie mechanisme.

Nederl. Tijdschr. v. Gen. No. 15, 1931.

VIII.

Een ruptuur van de symphysis tijdens de baring ontstaan, kan in sommige gevallen uitsluitend door een röntgen-opname gediagnostiseerd worden.

Zentr. Bl. f. Gyn. 1930.

IX.

Bij elk geval van syringomyelie, waarbij elke andere therapie machteloos is gebleken en waarbij geen andere ziekten bestaan, die een contra-indicatie tot operatie opleveren, heeft men het recht den patiënt de operatie volgens P o u s s e p p aan te raden.

X.

Voor de differentiaal-diagnostiek tusschen de verschillende vormen van iritis, kan de bepaling van de bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes een waardevolle aanwijzing geven, wat betreft het aetiologisch moment.

Klin. Monats Bl. f. Augenheilkunde, Band 83, 1929.

XI.

De nervus praesacralis van L a t a r j e t moet beschouwd worden als een vrij zeldzame vorm-variatie van de plexus hypogastricus superior.

Anat. Anzeiger, Band 69, 1930.
